

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Intraoperativer Einsatz extrakorporaler Zirkulationsverfahren bei
Lungentransplantationen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von Dominik Johannes Höchter
aus München
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. René Schramm, PHD

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Behr
Prof. Dr. Rudolf Hatz
PD Dr. Jan Groetzner

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Vera von Dossow

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 4.10.2018

Meinen Eltern und Großeltern

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden wie folgt veröffentlicht:

Hoechter DJ, von Dossow V, Winter H, Müller HH, Meiser B, Neurohr C, Behr J, Guenther S, Hagl C, Schramm R „The Munich Lung Transplant Group: Intraoperative Extracorporeal Circulation in Lung Transplantation.“, Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Dec; 63(8):706-14. doi: 10.1055/s-0035-1556873

Hoechter DJ, Shen YM, Kammerer T, Günther S, Weig T, Schramm R, Hagl C, Born F, Meiser B, Preissler G, Winter H, Czerner S, Zwissler B, Massmanns U, von Dossow V „Extracorporeal circulation during lung transplantation procedures: a meta-analysis.“, ASAIO J. 2017 Sep/Oct;63(5):551-561. doi: 10.1097/MAT.0000000000000549

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Dominik Johannes Höchter, geboren den 20. Juli 1987, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema *Intraoperativer Einsatz extrakorporaler Zirkulationsverfahren bei Lungentransplantationen* selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 15.11.2017

Dominik Johannes Höchter

Inhalt

1. Abkürzungsverzeichnis.....	8
2. Zusammenfassung	9
3. Abstract	11
4. Hintergrund	13
4.1. Lungentransplantation	13
4.1.1 Übersicht	13
4.1.2 Operatives Vorgehen bei Lungentransplantation	16
4.2. Extrakorporale Zirkulationsverfahren.....	18
4.2.1 Herz-Lungen-Maschine	18
4.2.2 ECMO	20
4.3. Extrakorporale Zirkulation bei Lungentransplantation.....	22
4.3.1 Extrakorporale Zirkulationsverfahren vor Lungentransplantation	22
4.3.2 Extrakorporale Zirkulationsverfahren nach Lungentransplantation.....	22
4.3.3 Extrakorporale Zirkulationsverfahren während Lungentransplantation.....	23
4.3.4 Fragestellung.....	25
5. Material und Methoden.....	26
5.1. Retrospektive Analyse der Munich Lung Transplant Group.....	26
5.1.1 Patienten	26
5.1.2 Anaesthesieverfahren.....	27
5.1.3 Operatives Vorgehen bei Lungentransplantation	28
5.1.4 Extrakorporale Zirkulation.....	29
5.1.5 Datenerfassung	30
5.1.6 Statistische Berechnungen	30
5.2. Anfertigung der Meta-Analyse.....	31
5.2.1 Systematische Literaturrecherche und Auswahlkriterien.....	31
5.2.2 Datenerhebung und Qualitätserhebung	32
5.2.3 Statistische Bearbeitungsverfahren	32
6. Ergebnisse	34
6.1. Ergebnisse der retrospektiven Auswertung am Transplantationszentrum München	34
6.1.1 Patientenkollektiv und Operationsdaten.....	34
6.1.2 Transfusionsdaten und Behandlungsergebnisse	38
6.1.3 Morbidität und Mortalität	42

6.2. Ergebnisse der Meta-Analyse.....	44
6.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und der Bias-Analyse	44
6.2.2 Meta-Analyse der Transfusions- und Behandlungsdaten.....	50
6.2.3 Meta-Regressionsanalysen	55
7. Diskussion.....	60
7.1. Einsatz von extrakorporalen Zirkulationsverfahren bei Lungentransplantation	60
7.2. Einfluss der Heparinisierung.....	62
7.3. Transfusionsbedarf.....	64
7.4. Postoperative Behandlungsergebnisse und Komplikationen.....	65
7.5. Kritische Betrachtung der Studie der Munich Lung Transplant Group...	67
7.6. Kritische Betrachtung der Meta-Analyse.....	67
8. Ausblick.....	68
9. Literaturverzeichnis.....	69
10. Abbildungsverzeichnis.....	74
11. Danksagung	75

1. Abkürzungsverzeichnis

a	annus (lat. Jahr)
ACT	activated clotting time
aPTT	aktivierte partielle Thromoplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (engl. akutes Lungenversagen)
BTT	bridge-to-transplant (engl. Überbrückungstherapie)
CF	cystische Fibrose
COPD	chronic obstructive lung disease (engl. chronisch obstructive Lungenerkrankung)
CPB	cardio-pulmonary bypass (engl. Herz-Lungen-Maschine)
CT	Computertomographie
d	dies (lat. Tag)
DLuTx	Double lung transplantation (engl. Doppellungentransplantation)
ECC	Extracorporeal circulation (engl. extrakorporale Zirkulationsverfahren)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELV	Einlungenventilation
FFP	fresh frozen plasma/ frisches Gefrierplasma
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis (engl. idiopathische Lungenfibrose)
IQR	Interquartile Range (Interquartilenabstand)
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
KG	Körpergewicht
LAS	Lung Allocation Score
LuTx	Lungentransplantation
MLTG	Munich Lung Transplant Group
NOMI	non-okklusive Mesenterialischämie
PAC	Pulmonalarterienkatheter
PAP	pulmonalarterieller Druck
PGF	primary graft failure (engl. primäres Transplantatversagen)
pHT	pulmonalarterieller Hypertonus
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
SLuTx	single lung transplantation (engl. Einzellungentransplantation)
TK	Thrombozytenkonzentrat
TPZ	Prothrombinzeit
ZVK	zentraler Venenkatheter

2. Zusammenfassung

Die Lungentransplantation (LuTx) stellt mittlerweile eine etablierte Therapieoption bei medizinisch und chirurgisch anderweitig nicht mehr behandelbarer Lungenerkrankung dar. Während der Transplantationsoperation können exzessive pulmonale Hypertonie mit hämodynamischer Instabilität oder Hypoxie und Hyperkapnie während der Einlungenventilation (ELV) den Einsatz eines extrakorporalen Zirkulationsverfahrens notwendig machen. In der Vergangenheit wurde üblicherweise hierfür die Herz-Lungen-Maschine (HLM) verwendet, deren Anwendung eine vollständige Antikoagulation bedingt. Seit einigen Jahren wird zunehmend die extrakorporale Memranoxxygenierung (ECMO) mit geschlossenem Kreislaufsystem eingesetzt, die problemlos auch in der perioperativen Behandlung fortgeführt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit werden die Infusions- und Transfusionszahlen, sowie Beatmungsdauer, Intensivstationsaufenthaltsdauer und Letalität von Patienten, die in ihrer Lungentransplantationsoperation am Münchner Lungentransplantationszentrum mit ECMO bzw. mit HLM unterstützt wurden, analysiert. Zudem werden die Behandlungsergebnisse dieser zwei Patientenkollektive an mehreren Lungentransplantationszentren in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Im Dreijahreszeitraum von Anfang 2009 bis Ende 2011 wurden von der Munich Lung Transplant Group (MLTG) am Münchener Transplantationszentrum 188 Lungentransplantationen durchgeführt; 49 Patienten wurden intraoperativ entweder an die HLM (n=22) oder an die ECMO (n=27) angeschlossen.

Patienten mit HLM hatten einen signifikant höheren Bedarf an Transfusionen und Gerinnungsprodukten im Vergleich zu Patienten an der ECMO:

Erythrozytenkonzentrate (9 Einheiten (5-18) versus 6 Einheiten (4-8), $p=0.011$), Thrombozytenkonzentrate (3.5 Einheiten (2-4) versus 2 Einheiten (0-3), $p=0.034$), Fibrinogen (5 g (4-6) vs. 0 g (0-4), $p=0.013$), PPSB (3 iU (2-5) vs. 0 iU (0-2), $p=0.001$) and Tranexamsäure (2.5 mg (2-5) vs. 2.0 mg (1-3), $p=0.002$).

Auch waren die Beatmungszeiten (21 d (7-31) versus 5 d (3-21), $p=0.013$) sowie die Intensivstationsaufenthaltsdauer (36 d (14-62) vs. 15 d (6-44), $p=0.030$) von Patienten mit HLM-Unterstützung deutlich länger. Weder in der 30-Tages- noch in der Einjahres-Letalität unterschieden sich die Gruppen signifikant. Diese Daten

weisen auf perioperativ bessere Behandlungsergebnisse beim Einsatz der ECMO im Vergleich zur HLM hin. Das Überleben ist jedoch nicht unterschiedlich.

In der Meta-Analyse wurden nach systematischer Literaturrecherche insgesamt sechs Publikationen aufgenommen, in denen internationale Lungentransplantationszentren ihre Erfahrungen beim Einsatz von ECMO versus HLM bei Lungentransplantationsoperationen darlegen. Alle diese Studien waren Beobachtungsstudien ohne Randomisierung. Diese Studien wurden mit Hilfe des ACROBAT-NRSI Instruments der Cochrane Collaboration auf Verzerrungen untersucht und die Transfusions- sowie Behandlungsergebnisdaten extrahiert. Alle Studien wiesen ein erhebliches Bias auf, da die unterschiedenen Patientengruppen (ECMO vs. HLM) auch mit unterschiedlich hohen Heparindosierungen antikoaguliert wurden. Die Meta-Analyse zeigte, dass bei Patienten mit ECMO tendenziell weniger Bluttransfusionen gegeben wurden. Bei Erythrozytenkonzentraten betrug die durchschnittliche Mittelwertdifferenz -0.46 Konzentraten (95% CI= $-3,72$; $2,80$), bei FFPs $-0,65$ Einheiten (95% CI= $-1,56$; $0,25$) und bei Thrombozytenkonzentraten $-1,72$ Einheiten (95% CI= $-3,67$; $0,23$). Sowohl die postoperative Beatmungsdauer (durchschnittliche Mittelwertdifferenz -2.86 d (95% CI= $-11,43$; $5,71$)) wie auch die Länge des Intensivaufenthalts (durchschnittliche Mittelwertdifferenz $-4,79$ d (95% CI= $-8,17$; $-1,41$)) waren bei Patienten der ECMO-Gruppe kürzer. Ebenso hatten diese tendenziell bessere Überlebensraten nach drei Monaten (odds ratio $0,46$, 95% CI= $0,21-1,02$) und nach einem Jahr (odds ratio $0,65$, 95% CI= $0,37-1,13$). Statistisch signifikant ist jedoch lediglich der kürzere Intensivstationsaufenthalt. Meta-Regressionsanalysen zeigten, dass unterschiedliche Geschlechts- und Diagnoseverteilungen in den Patientenkollektiven sowie der Zeitpunkt des Wechsels von HLM- auf ECMO-Unterstützung eine Heterogenität der Studienergebnisse bedingte.

Auch wenn sowohl die Daten der Münchner Untersuchung wie auch der internationalen Meta-Analyse jeweils einen Vorteil des Einsatzes der ECMO gegenüber der HLM bei Lungentransplantationen andeuten, so muss diese These doch noch in weiteren Untersuchungen untersucht werden; diese sollten nach Möglichkeit randomisiert und an mehreren Zentren erfolgen.

3. Abstract

Lung transplantation (LuTx) has become the standard of care for patients suffering from end-stage lung disease refractory to other medical or surgical therapies. Intraoperatively, excessive pulmonary hypertension and associated right heart failure or global hypoxia during single-lung ventilation may require the intraoperative establishment of extracorporeal circulation devices.

Traditionally, open-circuit cardiopulmonary bypass (CPB) with mandatory full heparinization is used. During recent years, closed-circuit extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is increasingly used, also since its use can easily be prolonged in the perioperative period.

The aim of this retrospective single-centre study was to analyse transfusion requirements, coagulation parameters and outcome parameters in patients undergoing LuTx with intraoperative extracorporeal circulatory support, comparing CPB and ECMO. In a second step, outcome data of these patient collectives from several international lung transplantation centres were summarized in a meta-analysis.

Over a three-year period, 49 of a total of 188 LuTx recipients were identified being set intraoperatively on either conventional cardiopulmonary bypass (CBP; n=22) or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO; n=27). Intra- and postoperative transfusion and coagulation factor requirements as well as early outcome parameters were analysed.

LuTx patients on CPB had significantly higher intraoperative transfusion requirements when compared to ECMO patients, i.e. packed red cells (9 units (5-18) vs. 6 units (4-8), $p=0.011$), platelets (3.5 units (2-4) vs. 2 units (0-3), $p=0.034$), fibrinogen (5 g (4-6) vs. 0 g (0-4), $p=0.013$), prothrombin complex concentrate (3 iU (2-5) vs. 0 iU (0-2), $p=0.001$) and tranexamic acid (2.5 mg (2-5) vs. 2.0 mg (1-3), $p=0.002$). Also, duration of ventilator support (21 d (7-31) vs. 5 d (3-21), $p=0.013$) and length of intensive care unit (ICU) stay (36 d (14-62) vs. 15 d (6-44), $p=0.030$) were markedly longer in CPB patients. There were no differences in 30 days and 1 year mortality rates.

These data indicate a perioperative advantage of ECMO usage with low-dose heparinization over conventional CPB for extracorporeal circulatory support during LuTx. Long term outcome is not affected.

After performing a systematic online literature search, six papers of several international lung transplantation centers were included in the meta-analysis. All studies were of observational nature and without any randomization. All six papers were analysed for bias using the Cochrane collaboration's ACROBAT-NRSI tool and data on blood transfusions and outcome parameters were extracted. All studies were considered to have serious bias due to heparinization as co-intervention. Meta-analyses showed a beneficial trend for patients supported on ECMO regarding blood transfusions (packed red blood cells with an average mean difference of -0.46 units [95% CI=-3.72, 2.80], fresh-frozen plasma with an average mean difference of -0.65 units [95% CI=-1.56, 0.25], platelets with an average mean difference of -1.72 units [95% CI=-3.67, 0.23]). Duration of ventilator support with an average mean difference of -2.86 d [95% CI=-11.43, 5.71] and ICU length of stay with an average mean difference of -4.79 d [95% CI=-8.17, -1.41] were shorter in ECMO patients. ECMO treatment tended to be superior regarding 3-months mortality (odds ratio = 0.46, 95% CI=0.21, 1.02) and 1 year mortality (odds ratio = 0.65, 95% CI=0.37, 1.13). However, only the ICU length of stay reached statistical significance. Meta-regression analyses showed that heterogeneity across studies (sex, year of ECMO implementation, and underlying disease) influenced differences. These data indicate a benefit of the intraoperative use of ECMO as compared with CPB during lung transplant procedures regarding short-term outcome (ICU stay). There was no statistically significant effect regarding blood transfusion needs or long-term outcome.

Even though the data from Munich lung transplant Group as well as the results of the meta-analysis indicate a beneficial trend when using ECMO, the superiority of ECMO in LuTx patients remains to be determined in larger multi-center randomized trials.

4. Hintergrund

4.1. Lungentransplantation

4.1.1 Übersicht

Die Lungentransplantation (LuTx) stellt heutzutage – sei es als Einzellungentransplantation (engl. single lung transplantation, SLuTx) oder sequentielle Doppellungentransplantation (engl. double lung transplantation, DLuTx) – den Therapiestandard für Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen dar [1]. Die erste Lungentransplantation bei einem Menschen wurde als Einzellungentransplantation eines linken Lungenflügels am 11. Juni 1963 von James D. Hardy und Kollegen in Jackson Mississippi (USA) an einem Patienten mit Emphysem und Bronchialcarcinom durchgeführt [2, 3]. Insbesondere Entwicklungen in den Bereichen der immunsuppressiven Therapie und der extrakorporalen Lungen- und Kreislaufunterstützungsverfahren trugen seither zum Fortschritt auf dem Gebiet der Lungentransplantation bei.

Die häufigsten Indikationen für Lungentransplantationen sind die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), α -1-Antitrypsin-Mangel, idiopathische Lungenfibrosen, cystische Fibrose und pulmonalerarterielle Hypertonie. (Abbildung 1) [4, 5]. Da die Anzahl der Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen die Anzahl der Spenderorgane übersteigt, werden Wartelisten geführt, um die verfügbaren Spenderorgane zuzuteilen. Während früher allein die Wartezeit des potentiellen Empfängers auf ein Organ die Reihenfolge der Organvergabe bestimmte, wurde 2005 in den USA der Lung Allocation Score (LAS) eingeführt, um die Organe den Patienten zukommen zu lassen, denen die höchste Dringlichkeit und der höchste erwartete Überlebensvorteil zugesprochen wird. Der LAS wurde von Egan und Kollegen entwickelt und vom United Network for Organ Sharing (UNOS) zunächst in den USA eingeführt [6, 7]. Seit 2011 findet dieser Allokationsalgorithmus auch Anwendung in Deutschland [8]. Im LAS werden unter anderem Diagnose, Patientenalter, Body Mass Index, Funktionseinschränkung (gemäß NYHA-Klassifikation), systolischer Pulmonalarteriendruck und pulmonaler kapillärer

Wedge-Druck, Gehstrecke im 6-Minuten-Geh-Test, Bedarf an Sauerstofftherapie und Beatmungstherapie berücksichtigt.

Die Anzahl der jährlich durchgeführten Lungentransplantationen stieg in den letzten 20 Jahren stetig. Im Jahr 2012 wurden der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) über 3.700 Lungentransplantationen aus 136 Lungentransplantationszentren gemeldet (Abbildung 2) [4]. Das mediane Überleben nach Lungentransplantation liegt bei durchschnittlich 5,7 Jahren; bei Patienten mit cystischer Fibrose erreicht es sogar 10,4 Jahre [4, 9-11].

Dennoch ist die Einjahres-Letalität nach LuTx mit 20-30% relativ hoch [12]. Ursächlich hierfür ist vor allem das primäre Transplantat-Versagen (primary graft failure, PGF), welches bei 10 bis 25% der Patienten nach LuTx auftritt. Es trägt nicht nur zu einer erhöhten Letalität bei, sondern auch zu einer erhöhten Morbidität sowie verlängerten Beatmungszeiten nach LuTx [13, 14].

Bei der Entstehung des PGF spielen vor allem der Ischämie-Reperfusionsschaden nach der Transplantation sowie eine starke Aktivierung der Inflammation und oxidativer Stress eine große Rolle [15]. Reaktive Sauerstoffspezies werden durch die künstliche Beatmung, die Hyperoxie in der beatmeten Lunge, chirurgische Manipulation an Lungengewebe und Gewebsverletzung verursacht.

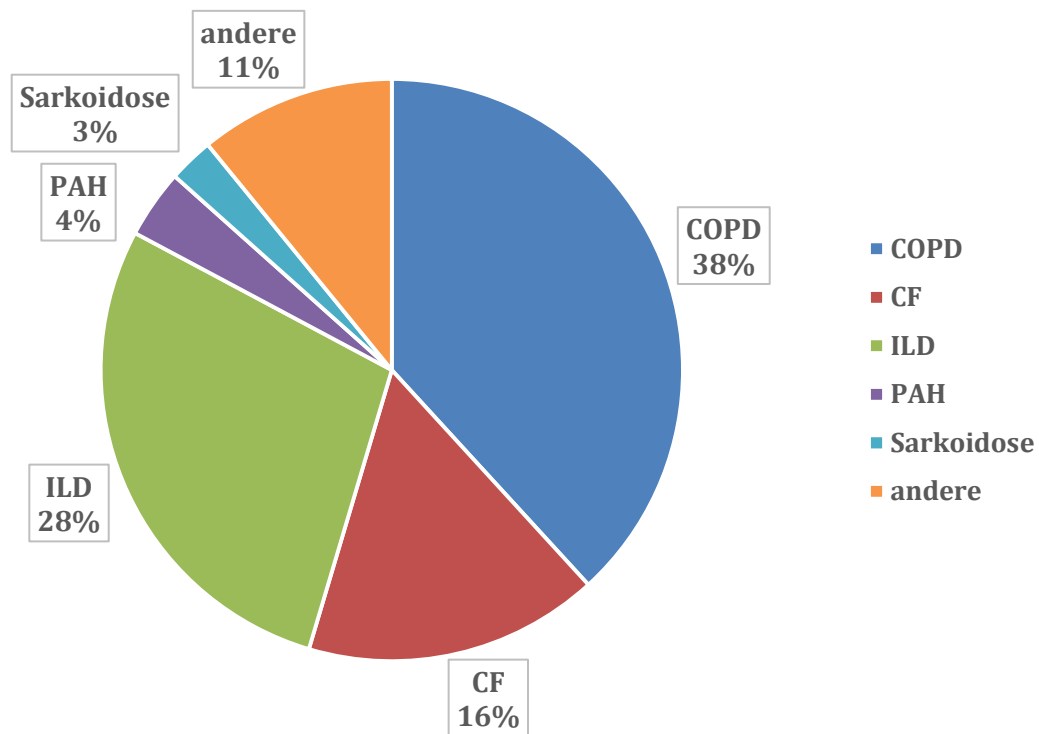


Abbildung 1: Häufige Indikationen zur Lungentransplantation (gem. Daten aus [4]): COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankungen; CF: cystische Fibrose; ILD: interstitielle Lungenerkrankungen; PAH: pulmonaler Hypertonus.

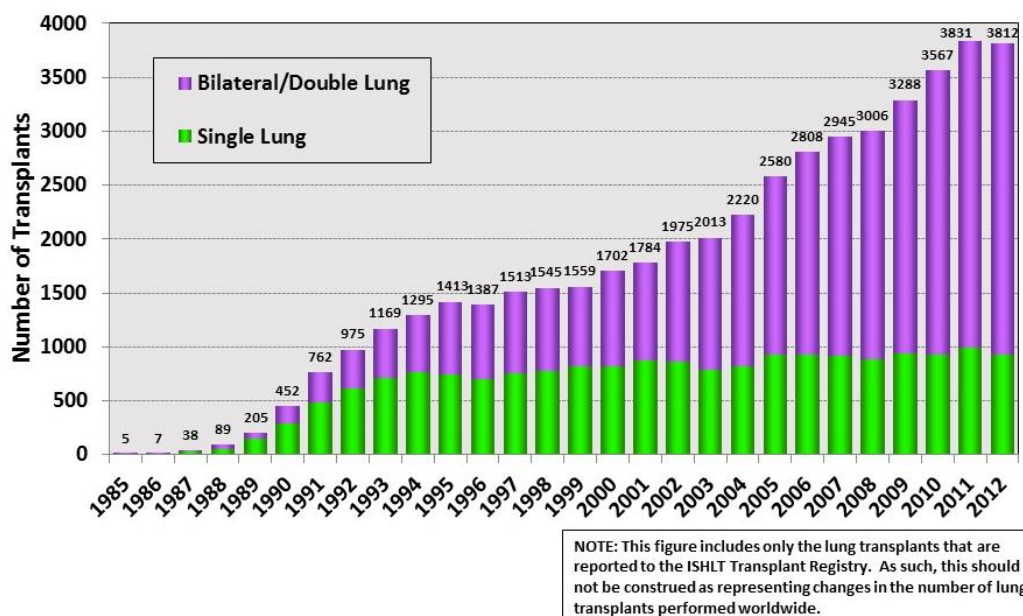


Abbildung 2: Anzahl der Lungentransplantationen, die der ISHLT gemeldet wurden (aus [4]).

4.1.2 Operatives Vorgehen bei Lungentransplantation

Lungentransplantationen werden in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Der Atemweg wird so gesichert, dass eine seitengetrennte Beatmung möglich ist: Dies kann durch das Einbringen eines Doppellumentubus oder durch das Einlegen eines Bronchusblockers erreicht werden.

Bei der Einzellungentransplantation wird einer der beiden Lungenflügel ersetzt; bei der Doppellungentransplantation werden beide Lungenflügel ersetzt. Die en-bloc Doppellungentransplantation, bei der nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) die gesamte Lunge auf einmal ersetzt wird, wurde wegen einer hohen Komplikationsrate der trachealen Anastomose weitgehend verlassen [16]. Heutzutage wird die DLTx als *sequentielle bilaterale Lungentransplantation* durchgeführt, bei der die Lungenflügel nacheinander ersetzt werden [17, 18]. Der operative Zugang erfolgt bei der SLTx als anterolaterale Thorakotomie im vierten oder fünften Interkostalraum; DLTx werden entweder über eine bilaterale anterolaterale Thorakotomie oder über eine bilaterale Thorakosternotomie (Clamshell-Inzision) durchgeführt (Abbildung 3) [19, 20]. Nach Pneumektomie der erkrankten Lunge werden dann zunächst die bronchiale Anastomose und dann die Gefäßanastomosen genäht, bevor die Reperfusion des Spenderorgans erfolgt. Extrakorporale Zirkulationsverfahren werden während der Transplantation eingesetzt, wenn es unter Ein-Lungen-Ventilation oder der für die Präparation notwendigen Klemmung der Pulmonalgefäße zu Hypoxie oder zu sehr hohen pulmonalen Drücken und damit verbunden zum Rechtsherzversagen des Patienten kommt [21-24]. Manche Zentren führen Lungentransplantationen standardmäßig mit extrakorporalem Kreislauf durch [25].

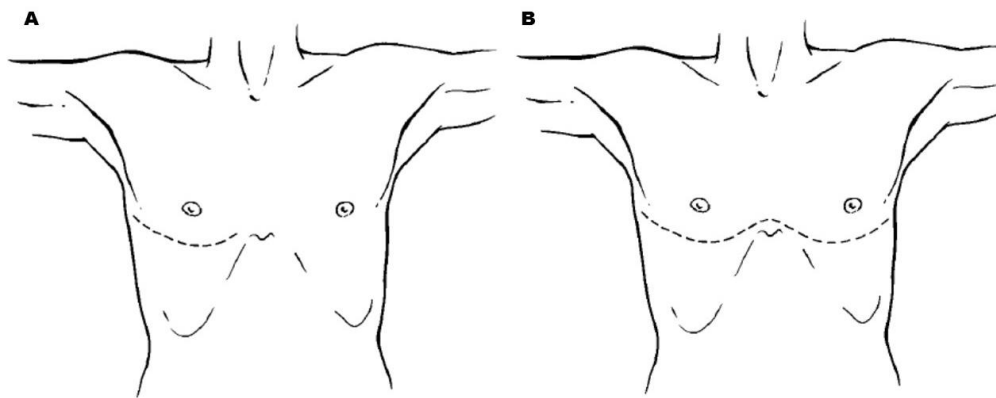


Abbildung 3: Zugangswege bei Lungentransplantation; anterolaterale Thorakotomie (A); bilaterale anterolaterale Thorakosternotomie (Clamshell-Inzision) (B) (modifiziert nach [26]).

4.2. Extrakorporale Zirkulationsverfahren

Mit Hilfe von extrakorporalen Zirkulationsfahren können die Funktion der Lungen und des Herzens vorübergehend ersetzt werden [27, 28]. Dabei wird das Blut des Patienten aus den zentralen venösen Gefäßen entnommen, über einen Oxygenator decarboxyliert und oxygeniert, bevor es wieder in den Blutkreislauf des Patienten zurückgegeben wird.

4.2.1 Herz-Lungen-Maschine

Die Geschichte der Herz-Lungen-Maschine reicht bis in das 19. Jahrhundert zurück. 1885 konstruierten die deutschen Physiologen Maximilian von Frey und Max Gruber einen extrakorporalen Kreislauf mit künstlicher Lunge und führten Versuche zur Oxygenierung und Decarboxylierung an Hunden durch [29]. Als Erfinder der modernen Herz-Lungen-Maschine gilt das Ehepaar Dr. John und Mary Gibbon. Mit Hilfe der von ihnen entwickelten HLM wurde 1953 erstmals ein atrialer Septumdefekt bei einer 18jährigen Frau verschlossen [28].

Durch den Einsatz einer HLM ist ein kompletter Bypass des Herzens und des Lungenkreislaufs möglich. Das Blut wird über eine Kanüle im rechten Vorhof oder in der unteren und oberen Hohlvene passiv oder druckaugmentiert in ein venöses Reservoir drainiert. Von dort wird es von einer Pumpe über einen Oxygenator und Wärmetauscher weitergepumpt, bevor es über einen Blasenfilter und die arterielle Kanüle in den Systemkreislauf des Patienten – zum Beispiel über die Aorta – zurückgeführt wird. Eine zusätzliche Drainagekanüle saugt Blut in das venöse Reservoir, welches aus den Bronchialarterien über die Pulmonalvenen in den linken Ventrikel („Vent“) läuft. Über einen separaten Kardioplegiekreislauf kann das Herz ante- oder retrograd über die Koronargefäße versorgt werden. Abbildung 4 zeigt schematisch den grundlegenden Aufbau einer HLM. Zusätzliche Einbauten wie beispielsweise ein Hämofilter sind möglich.

Die HLM ermöglicht einen adäquaten Gasaustausch und einen systemischen Blutfluss und Perfusionsdruck bei funktionellem oder tatsächlichem Stillstand des Herzens. Im venösen Reservoir kann Blut zurückgehalten werden, so dass das zirkulierende Blutvolumen genau gesteuert werden kann.

Da die Fremdoberfläche und der Blut-Luft-Kontakt im venösen Reservoir die Gerinnung aktivieren, müssen Patienten vor Anschluss an die HLM antikoaguliert werden. Hierfür werden die Patienten voll heparinisiert; es wird eine activated clotting time (ACT) von über 480 Sekunden angestrebt. Nach Abgehen von der HLM wird die Heparinisierung ganz oder teilweise durch Protamingabe antagonisiert.

Aufgrund des Kontaktes des Blutes mit der Kunststoffoberfläche, der Berührungsfläche mit Luft im venösen Reservoir und der Kardiotomie-Saugung, die einen hohen Anteil an Tissue Factor, Lipidtröpfchen und Entzündungsmediatoren enthält [30], kommt es an der HLM zu einer ausgeprägten systemischen Inflammationsreaktion.

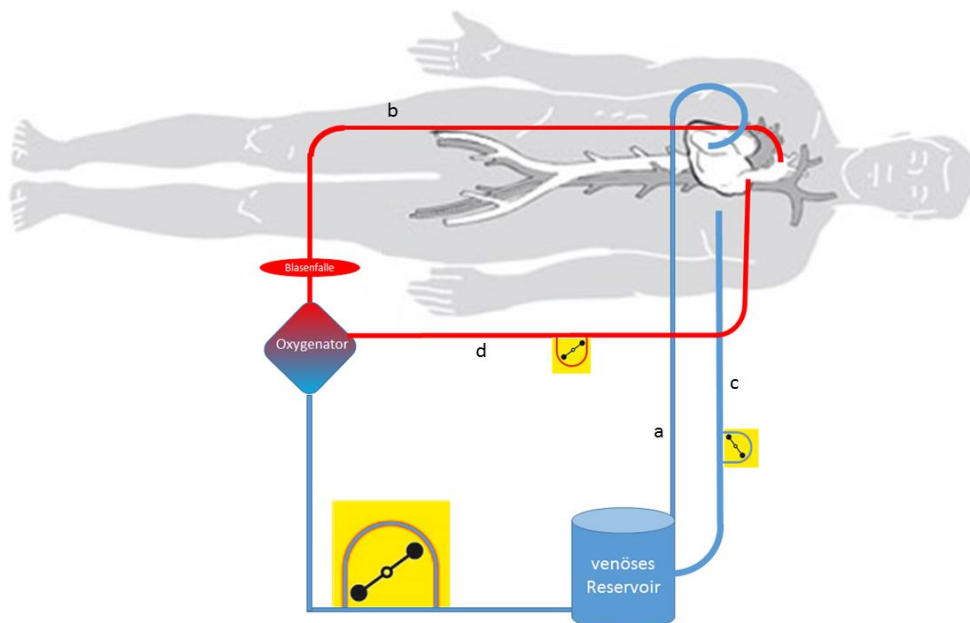


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer Herz-Lungen-Maschine. Das Blut des Patienten wird über die venöse Kanüle (a) in das venöse Reservoir drainiert, von dort von einer Rollerpumpe über den Oxygenator und die arterielle Kanüle (b) in die Aorta des Patienten zurückgegeben. Blut aus dem Operationssitus kann über den Kardiotomiesauger (c) in das venöse Reservoir gesaugt werden. Die Koronarien werden über die Kardioplegieleitung (d) mit Blut und Kardioplegielösung versorgt. (Graphik selbst erstellt auf Grundlage einer Abbildung aus [31]).

4.2.2 ECMO

Die Technologie der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) stellt eine Weiterentwicklung der Herz-Lungen-Maschine dar, die für den mittelfristigen Einsatz bei Intensivpatienten mit Lungenversagen, Herz-Kreislauf-Versagen oder einem kombinierten Herz-Lungen-Versagen konzipiert ist. Wird die ECMO als Lungenunterstützungsverfahren angewandt, so wird das Blut aus der Vena cava drainiert, in einem Oxygenator decarboxyliert und oxygeniert, um dann wieder in die Vena cava bzw. das rechte Atrium zurückgegeben zu werden (veno-venöse ECMO; VV-ECMO). In der veno-arteriellen Konfiguration wird das Blut ebenfalls aus der Vena cava drainiert, dann jedoch in den Systemkreislauf zurückgegeben (veno-arterielle ECMO; VA-ECMO); in dieser Konfiguration werden Herz und Lunge umgangen und in ihrer Funktion unterstützt.

Da es sich bei der ECMO um einen geschlossenen Kreislauf ohne Blut-Luft-Grenzfläche handelt, ist die Aktivierung der Gerinnungs- und Inflammationskaskade geringer.

Die erste ECMO-Therapie wurde 1972 bei einem jungen Patienten durchgeführt, der infolge eines Polytraumas ein akutes Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) erlitt [32]. Aufgrund anfänglich hoher Komplikationsraten bei erwachsenen Patienten wurde die ECMO-Therapie lange Zeit fast ausschließlich in der Neonatologie und der Paediatric eingesetzt [33]. Technische Fortschritte, so zum Beispiel die Entwicklung von Polymethylpenten-Oxygenatoren und beschichteten Kreislaufsystemen, verbesserten die Behandlungsergebnisse der ECMO-Therapie [34, 35].

Durch die positiven Behandlungsergebnisse während der H1N1-Influenza-Pandemie in den Jahren 2009 und 2010, die sich auch in den Ergebnissen der CESAR-Trial widerspiegeln, sowie durch den vermehrten Einsatz der VA-ECMO im Rahmen der Reanimationsbehandlung, stiegen die ECMO-Therapien in den letzten Jahren exponentiell an [36]. Heutzutage stellt die ECMO-Therapie eine etablierte Therapieoption der modernen Intensivtherapie dar.

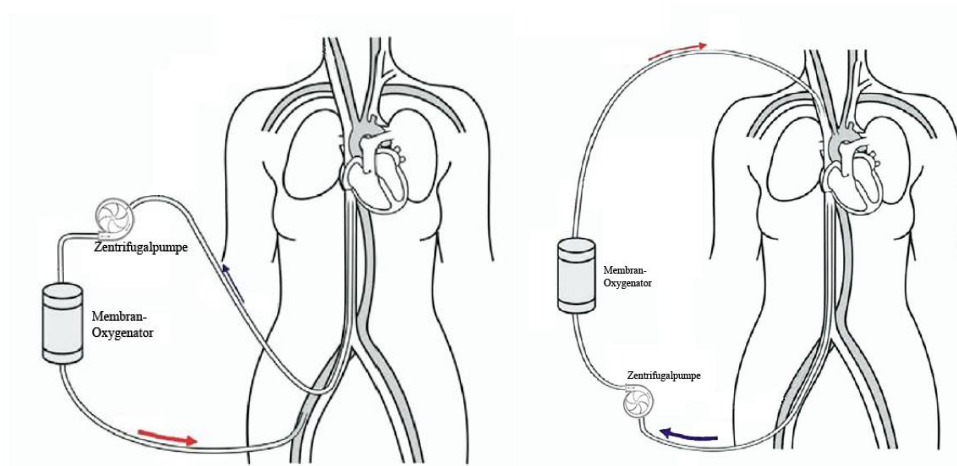


Abbildung 5: Schemata von veno-arteriellem ECMO-Kreislauf (links) und veno-venösem ECMO-Kreislauf (rechts) (Graphiken modifiziert nach [37]).

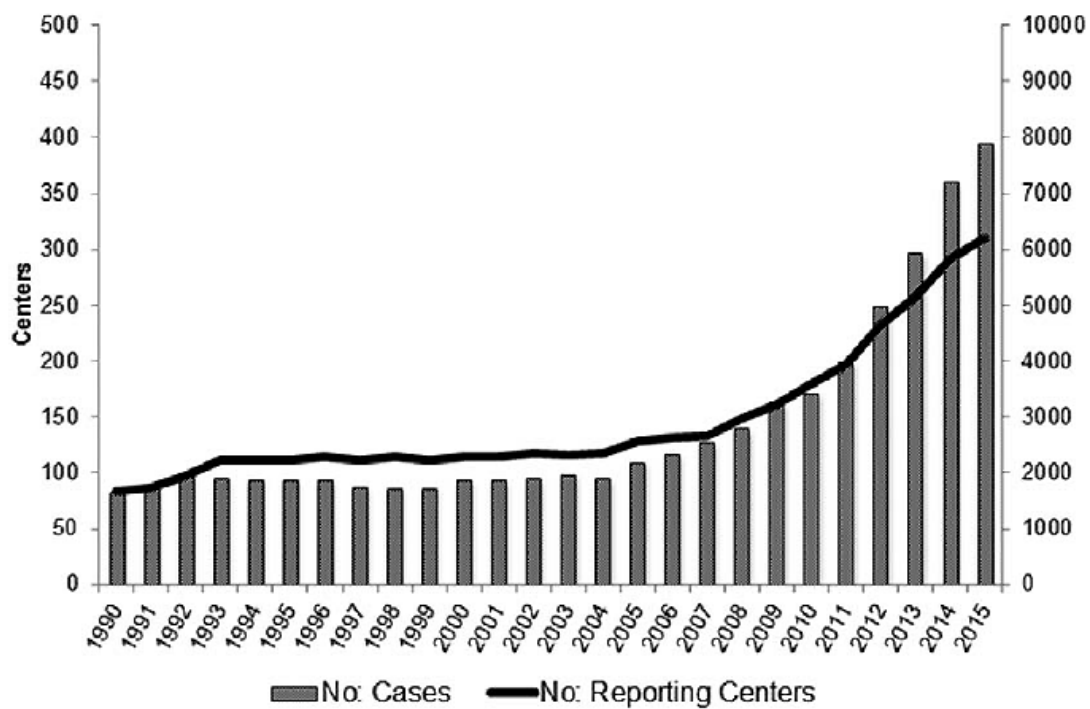


Abbildung 6: Anzahl der Zentren und Anzahl der ECMO-Behandlungen pro Jahr, die der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) weltweit gemeldet wurden (aus [38]).

4.3. Extrakorporale Zirkulation bei Lungentransplantation

4.3.1 Extrakorporale Zirkulationsverfahren vor Lungentransplantation

Extrakorporale Zirkulationsverfahren haben einen festen Platz in der Versorgung von Lungentransplantations-Patienten und werden mit technischem Fortschritt und wachsender Erfahrung zunehmend häufig eingesetzt. Patienten, die sich vor einer Lungentransplantation akut verschlechtern, können mit ihrer Hilfe bis zu einer Transplantation unterstützt werden (bridge-to-transplant, BTT). Während ursprünglich die ECMO-Therapie als ultima ratio bei invasiv beatmeten Patienten gesehen wurde, wird mittlerweile versucht, die Patienten früher an die ECMO anzuschließen und sie möglichst wach und teilweise sogar ohne mechanische Ventilation bis zur Transplantation zu führen. Dadurch kann die Atemmuskulatur bestmöglich für die Zeit nach der Transplantation erhalten und trainiert werden [9, 39].

4.3.2 Extrakorporale Zirkulationsverfahren nach Lungentransplantation

Ebenso stellt die ECMO postoperativ eine gute Behandlungsoption für Patienten mit Hypoxie und Hyperkapnie bei primärem Transplantatversagen dar. Der Einsatz der ECMO kann hierbei eine lungenprotektive Beatmung ermöglichen, hohe Beatmungsdrücke und eine hohe inspiratorische Sauerstofffraktion mit konsekutivem Barotrauma bzw. vermehrtem oxidativen Stress der transplantierten Lunge vermeiden helfen [40].

Bei Patienten mit einem hohen Risiko eines Reperusionsödems kann durch den frühzeitigen Einsatz der VA-ECMO der Blutfluss über der pulmonalen Strombahn reguliert und dieses so abgemildert oder gar vermieden werden [41]. Insbesondere bei Patienten mit vorbestehendem pulmonalen Hypertonus kann es nach der LuTx aufgrund der dann wieder normalisierten gestiegenen linksventrikulären Vorlast zu einer vorübergehenden linksventrikulären Dysfunktion mit konsekutivem primären Transplantatversagen kommen. Auch hier eignet sich der Einsatz der VA-ECMO als Überbrückungsmaßnahme bis sich der linke Ventrikel an die geänderten Vorlastbedingungen adaptiert hat [42].

4.3.3 Extrakorporale Zirkulationsverfahren während Lungentransplantation

Während bei Doppellungentransplantationen en-bloc aufgrund des temporären gänzlichen Fehlens der Lunge und der Lungenstrombahn der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unumgänglich war, können Einzellungen- sowie sequentielle Doppellungentransplantationen prinzipiell ohne extrakorporale Zirkulationsunterstützung durchgeführt werden. Während einige Zentren ein besseres Behandlungsergebnis bei Patienten sehen, die ohne extrakorporale Unterstützung operiert wurden, propagieren andere den standardmäßigen Einsatz der HLM [25, 43].

Sowohl bei der Einzellungentransplantation wie auch bei der Doppellungentransplantation ist allerdings das einseitige Ausklemmen der Lungengefäße und eine Ein-Lungen-Ventilation erforderlich. Dies kann zu exzessivem pulmonalen Hypertonus, Rechtsherzversagen, hämodynamischer Instabilität bzw. Hypoxie und Hyperkapnie mit konsekutiver Azidose führen. Diese Komplikationen können den Einsatz extrakorporaler Verfahren erfordern.

Die HLM stellt ein in der Herzchirurgie etabliertes und effektives Verfahren dar [22, 24, 44]. Allerdings aktiviert die Kunststoffoberfläche des künstlichen Kreislaufs und die Blut-Luft-Interaktion im venösen Reservoir die Gerinnungs- und Inflammationskaskade. Die erforderliche hochdosierte Heparinapplikation kann – insbesondere bei starken Verwachsungen, wie sie bei Lungenfibrosepatienten auftreten, und Wiederholungsoperationen – zu Blutungskomplikationen und Gerinnungsstörungen führen. Zudem wurde die HLM als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines primären Transplantatversagens identifiziert [13, 14, 45].

In den letzten Jahren wurden zunehmend auch ECMO-Kreisläufe intraoperativ bei Lungentransplantationen eingesetzt. Das Fehlen einer Blut-Luft-Grenzfläche resultiert dabei in einer geringeren Aktivierung der Inflammations- und Gerinnungskaskaden und in einer geringeren benötigten Antikoagulantien-dosis. Da die ECMO-Therapie auch perioperativ auf den Intensivstationen eingesetzt werden kann, ist das Verfahren kontinuierlicher anwendbar. Auch wenn manche Zentren nach wie vor die HLM als Unterstützungssystem der ersten Wahl bei Lungentransplantationen sehen, so gibt es doch immer mehr Publikationen, die Vorteile bei der Verwendung der ECMO beschreiben [21, 46-48].

Aufgrund dieser Datenlage änderte die Munich Lung Transplant Group ihre Praxis und setzte in den letzten Jahren nahezu ausschließlich ECMO mit niedrigen Heparindosierungen während Lungentransplantationen ein.

4.3.4 Fragestellung

Die hier vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss des bei der Lungentransplantation verwendeten extrakorporalen Zirkulationsverfahrens (extrakorporale Membranoxygenierung oder Herz-Lungen-Maschine) auf die Behandlungsergebnisse der Patienten.

Dafür wurde zunächst eine retrospektive Beobachtungsstudie im Patientenkollektiv der Munich Lung Transplant Group durchgeführt. Es wurden sowohl der perioperative Transfusionsbedarf sowie die Behandlungsergebnisse von Lungentransplantationspatienten, welche an der HLM bzw. an der ECMO operiert wurden, verglichen.

Um eine höhere Validität der Aussagen zu erreichen, wurden in einem zweiten Schritt die Behandlungsergebnisse anderer Lungentransplantationszentren, die einen Vergleich von ECMO und HLM unterstützter Transplantation veröffentlicht haben, in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

5. Material und Methoden

5.1. Retrospektive Analyse der Munich Lung Transplant Group

5.1.1 Patienten

In diese retrospektive Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis einschließlich 31. Dezember 2013 am Klinikum der Universität München eine Lungentransplantation erhalten hatten und die während der Lungentransplantation an ein extrakorporales Zirkulationsverfahren angeschlossen wurden. Während dieser Zeit wurde der Verfahrensstandard für die extrakorporale Zirkulation bei Lungentransplantationen weg von der Herz-Lungen-Maschine hin zur veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung geändert. Patienten, die bereits vor der Transplantation eine ECMO-Therapie als „bridge-to-transplant“ erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden zum einen nach Art des extrakorporalen Zirkulationsverfahrens in eine ECMO-Gruppe und eine HLM-Gruppe aufgeteilt. Da neben dem Einfluss des extrakorporalen Verfahrens auch ein Einfluss durch die Heparin-Dosierung vermutet wurde, wurde zum anderen für eine zweite Analyse das Patientenkollektiv nach der intraoperativ applizierten Heparindosis aufgeteilt: Patienten, die während der Transplantation mehr als 150 IU Heparin/kg Körpergewicht (KG) erhalten hatten, wurden als „Voll-Dosis Heparin“-Gruppe zusammengefasst, Patienten, die weniger als 150 IU Heparin/kg KG erhalten hatten, bildeten die „Niedrig-Dosis-Heparin“-Gruppe.

Ein case-matching-Verfahren wurde aufgrund der geringen Patientenzahl nicht durchgeführt.

5.1.2 Anaesthesieverfahren

Die Anaesthesie für die Lungentransplantation erfolgte standardisiert als Allgemeinanaesthesie ohne zusätzliche neuraxiale Verfahren. Die Patienten erhielten keine Prämedikation. Allen Patienten wurde vor Narkoseeinleitung ein Katheter zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung in die rechte Arteria radialis eingelegt. Die Narkose wurde mit 0.1 mg/kgKG Midazolam i.v. in Kombination mit 0.5-1 µg/kgKg Sufentanil i.v., 1 mg/kgKg Propofol i.v. und 0.5-1 mg/kgKg Rocuronium i.v. eingeleitet und durch kontinuierliche Applikation von 5-8 mg/kgKG/h Propofol i.v. und 0.7-1.2 µg/kgKG/h Sufentanil i.v. aufrechterhalten. Zur Muskelrelaxation wurden repetitive Bolusgaben von 50 mg Rocuronium appliziert. Alle Patienten wurden mit einem linksläufigen Robertshaw Doppellumentubus intubiert - in Abhängigkeit von Geschlecht und Körpergröße in der Größe von 37 oder 39 Charier. Die Beatmung erfolgte druckkontrolliert. Die Einstellung wurde durch den narkoseführenden Anaesthesisten so vorgenommen, dass Tidalvolumina von 6-8 ml/kgKG resultierten. Nach Narkoseeinleitung wurden ein zentraler Venenkatheter (ZVK) und ein Pulmonalarterienkatheter (PAC) über die rechte Vena jugularis interna eingebracht. Milrinon und Norepinephrin wurden als Inotropikum und Vasopressor eingesetzt.

5.1.3 Operatives Vorgehen bei Lungentransplantation

Das operative Vorgehen bei Lungentransplantationen erfolgte ebenso standardisiert. Zugangswege waren entweder eine uni- oder bilaterale anterolaterale Thorakotomie im vierten Interkostalraum für eine Einzellungentransplantation oder im fünften Interkostalraum für eine sequentielle Doppellungentransplantation. Eine Clamshell-Inzision wurde bei sequentiellen Doppellungentransplantationen durchgeführt, wenn eine deutlichere Darstellung der relevanten intrathorakalen Strukturen benötigt wurde oder wenn die femoralen Gefäße als zu klein für eine Kanülierung der extrakorporalen Zirkulation erachtet wurden. Nach erfolgter Pneumektomie wurden zunächst die Bronchien mit fortlaufender Naht bzw. Einzelknopfnahnt jeweils im membranösen bzw. knorpeligen Bereich mit 5-0 Polydioxanonfäden anastomosiert. Die atriale und die arteriellen Anastomosen wurden mit 5-0 Polyethylene genäht. Nacheinander wurden zunächst die arteriellen und dann die atriale Anastomose luftfrei durchgespült. Daraufhin erfolgte die Reperfusion. Solange die Empfängerbronchien geschlossen waren, wurde abgesaugtes Blut durch einen Cellsaver prozessiert und reinfundiert. Nach Eröffnen der Bronchien bis zum Abschluss der bronchialen Anastomosen wurde das Blut verworfen. Die immunsuppressive Therapie wurde standardmäßig als Dreifachtherapie mit Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil und Corticosteroiden durchgeführt. Alle Patienten erhielten Meropenem als prophylaktische Antibiose.

5.1.4 Extrakorporale Zirkulation

Extrakorporale Kreisläufe wurden entweder durch Kanülierung der Femoralgefäße oder zentral eingebracht. Bei Clamshell-Inzision wurden die aufsteigende Aorta und das rechte Atrium kanüliert. Als Herz-Lungen-Maschine wurde die Stöckert S5 (Sorin Group Germany, München, Deutschland) mit einem INSPIRE TM8 Oxygenator und Reservoir (Sorin Group Germany, München, Deutschland) und einem Revolution® Pumpenkopf (Sorin Group Germany, München, Deutschland) verwendet. Für die ECMO-Therapie kam eine Stöckert Centrifugal Pump Console SCPC (Sorin Group Germany, München, Deutschland) mit einem ALONE circuit (EUROSETS, Medolla, Italien) und einem Revolution® Pumpenkopf (Sorin Group Germany, München, Deutschland) zum Einsatz. Alle Systeme wurden mit fünf prozentiger Albuminlösung gespült. Intraoperativ wurden ausschließlich veno-arterielle ECMO-Kreisläufe eingesetzt.

Patienten an der Herz-Lungen-Maschine erhielten nach einem initialen Bolus von 400 IE/kgKG Heparin repetitive Heparinabgaben, um eine Ziel-ACT von größer als 450 Sekunden zu erreichen und zu halten. Patienten, die mit der ECMO unterstützt wurden, erhielten lediglich einen Heparinbolus bei Anfahren des Systems; auf weitere intraoperative Heparinabgaben wurde verzichtet. Im Rahmen der Umstellung von HLM auf ECMO wurden einige wenige Patienten an der ECMO voll heparinisiert. Dieser Umstand bedingt die zweifache Analyse, zum einen nach Art des Unterstützungsverfahrens und zum anderen nach der Heparindosierung (siehe hierzu auch 5.1.1.).

Patienten, bei denen die extrakorporale Organunterstützung postoperativ weitergeführt wurde, wurden an das Nachblutungsrisiko adaptiert antikoaguliert und 24 Stunden nach der Transplantation auf eine Ziel-aPTT von 60 Sekunden eingestellt.

5.1.5 Datenerfassung

Es wurden demographische Parameter wie Alter und Geschlecht der eingeschlossenen Patienten erhoben. Ebenso wurden die Ergebnisse der präoperativ durchgeführten Leistungsuntersuchungen wie Lungenfunktionsuntersuchungen, pulmonal-arterielle Drücke in der Rechtsherzkatheteruntersuchung und die präoperativen Laborwerte analysiert. Darüber hinaus wurden das chirurgische Vorgehen bei der Lungentransplantationsoperation sowie weitere eventuell durchgeführte Eingriffe verzeichnet. Infusionsmengen, Applikation von Gerinnungsprodukten und die Transfusionsmengen wie auch die Dauer der mechanischen Beatmung, Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer und Überlebensdaten wurden sowohl aus der Papier- wie auch der elektronischen Patientenakte erhoben.

5.1.6 Statistische Berechnungen

Die Daten sind als Median mit dem Interquartilenabstand (IQR) oder als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit der onewayanalysis of variance und dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Fisher's exakten Test berechnet. Ein Wahrscheinlichkeitswert von kleiner als 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Statistische Berechnungen und Analysen wurden unter Zuhilfenahme einer Statistik-Software (SPSS, vers. 22; SPSS, Chicago, USA) vorgenommen.

5.2. Anfertigung der Meta-Analyse

5.2.1 Systematische Literaturrecherche und Auswahlkriterien

Für die Literaturrecherche wurden die im Internet zugänglichen Datenbanken PubMed, Medline und Embase durchsucht. Dabei wurde nach Artikeln in allen Sprachen gesucht, die den intraoperativen Einsatz der HLM oder der ECMO bei Lungentransplantationen verglichen und die Transfusionsmengen, Dauer der postoperativen invasiven Beatmung sowie Letalitätsdaten berichteten. Die Suche umfasste den Zeitraum vom jeweiligen Beginn der Datenbank bis einschließlich Dezember 2016. Dabei wurde ausgehend von den Suchbegriffen „ECMO“ und „CPB“ und „lung transplantation“ gesucht.

Veröffentlichungen wurden eingeschlossen, wenn sie über Patienten berichteten, die entweder eine Einzellungen- oder eine sequentielle Doppellungentransplantation erhielten und nicht vor der Transplantation mit einem extrakorporalen Verfahren zur Transplantation therapiert wurden (bridge-to-transplant). Das Alter, die zugrundeliegenden Diagnosen sowie die Zeit auf der Warteliste waren nicht von Relevanz. Eingeschlossen wurden Veröffentlichungen, die über Patienten berichteten, bei denen im Rahmen der Lungentransplantation kleinere herzchirurgische Eingriffe durchgeführt wurden, und wenn sie Angaben über die Menge der intraoperativen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK), frisch gefrorenem Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) sowie die postoperative Beatmungsdauer, die Länge des Intensivaufenthalts und die Letalität enthielten.

Ausgeschlossen hingegen waren Veröffentlichungen, die über Patienten mit kombinierten Herz-Lungen-Transplantationen oder Leber-Lungen-Transplantationen berichteten.

Ein Arzt und ein Statistiker überprüften unabhängig voneinander den Einschluss der Veröffentlichungen in die Meta-Analyse. Publikationen, die nicht als Gesamtveröffentlichung abgedruckt waren - wie zum Beispiel Kurzdarstellungen für Konferenzen (abstracts) - wurden nicht berücksichtigt. Die Literaturlisten aller geprüften Veröffentlichungen wurden auf zusätzliche relevante Arbeiten durchgesehen.

5.2.2 Datenerhebung und Qualitätserhebung

Aus den eingeschlossenen Veröffentlichungen wurden die relevanten Daten wiederum von zwei Untersuchern unabhängig extrahiert. Hierzu wurde ein von der Cochrane Collaboration etabliertes data extraction Formular verwendet [49]. Es wurden Daten zur Patientenpopulation, zum Studiendesign und den statistischen Methoden, demographische Parameter und Behandlungsdaten sowie die Studienergebnisse erhoben. In einem nächsten Schritt wurde die methodische Qualität der Studien mittels eines weiteren Cochrane Instruments zur Abschätzung des Verzerrungsrisikos (risk of bias) für nicht-randomisierte Interventionsstudien bewertet [50]. Zwei Untersucher, ein Arzt und ein Bio-Statistiker, haben unabhängig voneinander die Daten exzerpiert und das Risiko geschätzt. Unstimmigkeiten zwischen diesen Untersuchern wurden in einem Gespräch der beiden Untersucher beseitigt.

5.2.3 Statistische Bearbeitungsverfahren

Für die Meta-Analyse der Studien wurde bei kontinuierlichen Parametern wie Anzahl der transfundierten EKs, FFPs und TKs, Dauer der Beatmung und Länge des Intensivaufenthalts die Differenz der Gruppenmittelwerte berechnet. Für den Vergleich der Letalitätsraten zwischen den ECMO- und HLM-Gruppen wurde die odds ratio berechnet. Je nachdem, ob Heterogenität zwischen den Studien vorhanden war oder nicht, wurde die Schätzung der gepoolten Mittelwertdifferenz und der gepoolten odds ratios im Modell mit festen Effekten (fixed effects modell) oder im Modell mit zufälligen Effekten (random effects model) nach Der-Simonian und Laird durchgeführt [51]. Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse nach Ausschluss eines Ausreißers einzustufen. Um eine Heterogenität zwischen den Studien zu untersuchen, wurden die I^2 und die Q Statistik nach Cochrane berechnet. Darüber hinaus wurden Meta-Regressionsanalysen durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Studien potentiell beeinflussen. Dabei wurden verschiedene Faktoren wie Alter der Patienten,

Geschlechterverteilung, das Verhältnis der zugrundeliegenden Diagnosen, LAS-Werte und pulmonalarterielle Drücke, sowie das Jahr, in dem die Unterstützung mittels ECMO eingeführt wurde, getestet.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket R version 3.1.2. durchgeführt.

6. Ergebnisse

6.1. Ergebnisse der retrospektiven Auswertung am Transplantationszentrum München

6.1.1 Patientenkollektiv und Operationsdaten

Vom 01. Januar 2011 bis einschließlich 31. Dezember 2013 wurden 188 Lungentransplantationen durch das Lungentransplantationsteam der Ludwig-Maximilians-Universität München (*Munich Lung Transplant Group*) durchgeführt. 56 davon waren Einzellungentransplantationen (30%), 132 waren Doppellungentransplantationen (70%). In 32 Fällen wurde eine Clamshell-Inzision vorgenommen (17%). In 49 der 188 Fälle wurde intraoperativ ein extrakorporales Kreislaufverfahren gestartet (26%). 22 Patienten wurden mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine unterstützt, 27 wurden an eine veno-arterielle ECMO angeschlossen. 26 Patienten erhielten eine Vollheparinisierung, 23 wurden mit einer geringen Heparindosierung antikoaguliert. Vier Patienten, die mit ECMO versorgt wurden, erhielten die volle Heparinisierungsdosis.

Sowohl im Vergleich nach extrakorporalen Kreisläufen als auch nach Heparindosierung unterschieden sich die Gruppen weder in Bezug auf demographische Parameter noch bezüglich der präoperativen Lungenfunktionsparameter. Auch die präoperativ bestimmte Thrombozytenzahl und die Prothrombinzeit unterschieden sich nicht. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit unterschied sich signifikant. Allerdings waren die aPTT- Werte aller Patienten im Normbereich (Tabelle 1).

Die Indikationen für die Lungentransplantation umfassten chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen und Emphysem (COPD), interstitielle Lungenerkrankungen, cystische Fibrose und pulmonale Hypertonie (Tabelle 1). In der ECMO-Gruppe war der Anteil an Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen leicht höher als in der HLM-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Im Vergleich der Gruppen nach Heparinisierung gab es keine unterschiedliche Verteilung der Indikationen.

Gemessen an den berechneten LAS-Werten waren die Patienten in allen Gruppen ähnlich schwer vorerkrankt (Tabelle 1).

	Extrakorporales Verfahren			Heparindosierung		
	CPB (n=22)	ECMO (n=27)	p-Wert	full dose (n=26)	low dose (n=23)	p-Wert
Geschlecht männlich [n]	10	10	0.574	12	8	0.562
Alter [a]	47.5 (38.5-58.8)	54 (42-57)	0.940	52.5 (43.3-59.8)	49 (41-55.5)	0.406
Gewicht [kg]	61 (52.8-71)	64 (54-76.5)	0.799	62.5 (55-73.3)	60 (50.5-76.5)	0.846
Größe [cm]	168 (160.5-171.8)	169 (160-171.5)	0.846	168.5 (160.5-171.8)	168 (160-171.5)	0.680
Body Mass Index	22.7 (19.3-25.1)	22.4 (20.1-26.2)	0.553	22.7 (19.7-25.7)	21.8 (19.5-26.2)	0.901
<i>American Society of Anesthesiology (ASA) Klassifikation</i>			0.761			0.771
ASA 3 [n]	8	8		9	7	
ASA 4 [n]	14	19		17	16	
<i>Indikation zur Transplantation</i>						
Interstitielle Erkrankung [n]	10	15		13	12	
COPD [n]	2	5		3	4	
CF [n]	4	3		4	3	
pHT [n]	5	3		5	3	
Re-Transplantation [n]	1	1		1	1	
LAS [aU]	52.5 (42.5-67)	48 (39.5-53)	0.266	49 (40.3-66.3)	48 (40.5-53)	0.757
High LAS [n]	14	9	0.218	15	8	0.154
PAP [mmHg]	35 (28-44)	36 (23-42.5)	0.519	35 (28-43)	39 (23.5-43)	0.931
<i>Gerinnungswerte</i>						
aPTT [sec]	30 (27-34.5)	26 (24.5-27.5)	0.003	30 (27-32.8)	25 (24.5-27)	0.004
Quick [%]	85 (75-98.8)	95 (82.5-102.5)	0.211	87.5 (75-103.8)	95 (82.5-97.5)	0.539
Thrombozyten [x10 ³ /µl]	267 (226.3-314)	278 (222-352.5)	0.838	261 (226.3-291.5)	281 (222-370)	0.471

Tabelle 1: Demographische Daten, Indikationen zur Lungentransplantation und präoperative Daten von 47 Patienten, bei denen intraoperativ zur Lungentransplantation ein extrakorporales Kreislaufverfahren eingesetzt wurde. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CF: Cystische Fibrose, pHT: pulmonaler Hypertonus, LAS: Lung Allocation Score. High LAS: Anzahl der Patienten mit einem LAS von größer 50, PAP: pulmonalarterieller Druck.

45 Transplantationen waren sequentielle Doppellungentransplantationen, vier waren Einzellungentransplantationen. In jeder Gruppe erhielten jeweils zwei Patienten eine Einzellungentransplantation.

Indikationen für die extrakorporale Zirkulation waren ein exzessiver pulmonaler Hypertonus mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck über 35 mmHg, hämodynamische Instabilität während der chirurgischen Präparation und Hypoxie während der Einlungenventilation (Tabelle 2).

Operationsdauer und Zeitdauer der extrakorporalen Zirkulation waren vergleichbar bei Patienten an der HLM und an der ECMO – ebenso wie im Vergleich der Gruppen nach Heparindosierung.

Als logische Konsequenz der Gruppeneinteilung der Patienten erhielten Patienten in der HLM-Gruppe sowie Patienten in der Hochdosis-Heparin-Gruppe jeweils signifikant höhere Heparindosen als Patienten der ECMO- oder Niedrigdosis-Gruppe (Tabelle 2).

Patienten in der ECMO-Gruppe erhielten intraoperativ signifikant größere Mengen an kristalloider Infusionslösung im Vergleich zu Patienten in der HLM-Gruppe. Die Infusionsmenge kristalloider Lösungen war auch in der Niedrigdosis-Heparin-Gruppe höher als bei Patienten der Hochdosis-Gruppe. Dieser Effekt war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Infusionsmenge kolloidaler Lösungen war in allen Gruppen ähnlich. Die Re-Infusionsrate von Cellsaver-Blut war in der ECMO-Gruppe nur wenig geringer als in der HLM-Gruppe, jedoch in der Gruppe mit niedriger Heparindosierung signifikant niedriger im Vergleich zur Gruppe mit hoher Heparindosierung (Tabelle 2).

	Extrakorporales Verfahren			Heparindosierung		
	CPB (n=22)	ECMO (n=27)	p-value	full dose (n=26)	low dose (n=23)	p-value
Heparin [IU/kg]	490.1 (431.9 – 551.8)	54.6 (32.6 – 109.7)	0.000	484.6 (425.2 – 540)	47.6 (28.8 – 86.5)	0.000
Operationsdauer [min]	444 (389.5-505.3)	425 (366-466.5)	0.434	454.5 (400.5-505.3)	411 (362.5-460.5)	0.155
<i>Indikationen für extrakorporales Zirkulationsverfahren</i>						
pHT [n]	10	11		12	9	
Hämodynamik [n]	8	4		8	4	
Hypoxie [n]	2	8		3	7	
ECC Zeit [min]	203.5 (133.3-217.8)	216 (119-317)	0.361	203.5 (132.3-230.3)	216 (118.5-316.5)	0.509
Kristalloide [ml]	2483.5 (2000-3467.3)	3466 (2716.5-4716.5)	0.013	2763 (2000-3622.3)	3400 (2500-4500)	0.114
Kolloide [ml]	1500 (1000-1875)	1300 (550-1800)	0.477	1500 (1000-2000)	1300 (550-1625)	0.424
Cellsaver [ml]	690 (490.3-1662.5)	500 (375.5-1049)	0.296	776 (504.3-1662.5)	470 (322-702)	0.064

Tabelle 2: Intraoperative Daten von 47 Patienten, bei denen intraoperativ zur Lungentransplantation ein extrakorporales Kreislaufverfahren eingesetzt wurde; pHT: pulmonaler Hypertonus.

6.1.2 Transfusionsdaten und Behandlungsergebnisse

Mit Ausnahme der Transfusion von frischem Gefrierplasma (FFP) waren die intraoperativen Transfusionsraten und die Gabe von Blutprodukten wie PPSB, Fibrinogen-Konzentrat und Tranexamsäure jeweils signifikant höher bei Patienten der HLM- bzw. Hochdosis-Heparin-Gruppe als bei Patienten der ECMO- bzw. Niedrigdosis-Gruppe (Tabelle 3).

Bei der Betrachtung der Gesamttransfusionsraten – also Bluttransfusionen und Blutprodukte sowohl intra- wie auch postoperativ während des Intensivaufenthalts – verliert sich der Unterschied zwischen der HLM- und der ECMO-Gruppe; beim Vergleich nach Heparin-Dosierung bleibt er deutlicher bestehen, ist aber nicht signifikant (Tabelle 3).

Während bei 15 Patienten der ECMO-Gruppe die extrakorporale Therapie postoperativ weitergeführt wurde, wurde lediglich bei sechs Patienten der HLM-Gruppe die extrakorporale Therapie mit ECMO weitergeführt. Bei der Aufschlüsselung nach Heparinisierung wurde die postoperative ECMO-Therapie bei zwölf Patienten der Niedrig-Dosis-Gruppe und bei neun Patienten der Hochdosis-Gruppe durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde hier in keinem der Fälle erreicht (Tabelle 4).

Bei keinem der Patienten kam es zu einer sekundären Anlage einer ECMO im Verlauf der Intensivbehandlung. Indikationsspektrum und Dauer der postoperativen extrakorporalen Unterstützung waren in allen Gruppen ähnlich (Tabelle 4).

Die Anzahl der Revisionsthorakotomien unterschied sich weder in der Auswertung nach Maschinenart (15 in der HLM- und 13 in der ECMO-Gruppe) noch in der Auswertung nach Heparinisierung (18 in der Hoch-Dosis-Gruppe und 10 in der Niedrig-Dosis-Gruppe) signifikant (Tabelle 4). Blutungskomplikationen – aktive Nachblutung oder die Ausräumung eines Hämatothorax – waren die häufigsten Indikationen für eine Revisionsoperation mit 13 Fällen in der HLM und 11 Fällen in der ECMO-Gruppe bzw. 16 Patienten in der Hoch-Dosis-Gruppe und 7 Patienten in der Niedrig-Dosis-Gruppe.

	Extrakorporales Verfahren			Heparindosierung		
	CPB (n=22)	ECMO (n=27)	p-Wert	full dose (n=26)	low dose (n=23)	p-Wert
Intraoperativ applizierte Menge						
EK [units]	9 (5.3-17.8)	6 (4-8)	0.011	9 (6-17)	6 (3.5-8)	0.004
FFP [units]	8.5 (6-11.3)	9 (6-15)	0.238	9 (6-15)	9 (6-15)	0.699
TK [units]	3.5 (2-4)	2 (0-3)	0.034	3.5 (2-4)	2 (0-3)	0.007
FibGen [g]	5 (4-6)	0 (0-4)	0.013	5 (4-6)	0 (0-4)	0.002
PPSB [iU]	3 (2-5)	0 (0-2)	0.001	2.5 (1.6-4.4)	0 (0-2)	0.007
TXA [mg]	2.5 (2.4-4.7)	2.0 (1.0-2.5)	0.002	2.5 (2.4-4.5)	2.0 (1.0-2.5)	0.000
Gesamtmenge						
EK [units]	16 (9.8-37.5)	8 (6-30)	0.181	22 (12.5-42.5)	8 (5.5-20)	0.091
FFP [units]	13 (9-35.5)	15 (7.5-33)	0.916	18 (10.5-38)	9 (6-20.5)	0.393
TK [units]	4 (2-9,5)	2 (1-7)	0.330	4 (3-11)	2 (0-5.5)	0.084
FibGen [g]	4 (0-8)	0 (0-5)	0.165	5 (4-9.5)	0 (0-4)	0.031
PPSB [iU]	2.5 (0-5)	0 (0-2.5)	0.051	2.5 (2-4.8)	0 (0-2.5)	0.049
TXA [mg]	2.5 (2.1-4.7)	2.0 (1.0-2.5)	0.021	2.5 (2.5-4.7)	2 (1-2.5)	0.004

Tabelle 3: Anzahl der Bluttransfusionen und der applizierten Blutprodukte bei 47 Patienten, bei denen intraoperativ zur Lungentransplantation ein extrakorporales Kreislaufverfahren eingesetzt wurde. Die applizierten Mengen wurden intraoperativ und während des gesamten Krankenhausaufenthalts gemessen. EK: Erythrozytenkonzentrat (1 unit entspricht 250 ml); FFP: Fresh Frozen Plasma (Gefrierplasma; 1 unit entspricht 250 ml); TK: Thrombozytenkonzentrat (1 unit entspricht 300 ml); FibGen: Fibrinogenkonzentrat; PPSB: Prothrombinkomplexkonzentrat, TXA: Tranexamsäure.

Bei einem Patienten der ECMO- und der Niedrig-Dosis-Gruppe, der bei der Lungentransplantationsoperation bei Clamshell-Inzision zentral kanüliert worden war und in der Folge fokale Krampfanfälle bot, zeigte das daraufhin durchgeführte CT Thorax eine umschriebene Dissektion der Aorta ascendens. Bei der Revision, die an der HLM und am schlagenden Herzen durchgeführt wurde, erfolgten eine Exzision des betroffenen Abschnittes und eine Reanastomose der Aorta. Dieser Patient lebte in gutem Zustand zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Ein Patient aus der HLM- und zwei Patienten aus der ECMO- und Niedrig-Dosis-Gruppe wurden zur Thoraxspülung bei Infektionsverdacht rethorakotomiert. Bei einem weiteren HLM-Patienten war eine Revisionsoperation nötig, um den Thorax sekundär zu verschließen. Bei großen Transplantatlungen und ausgeprägtem Reperusionsödem war dies initial nicht möglich gewesen.

Patienten der ECMO- und der Niedrig-Dosis-Gruppe waren jeweils im Vergleich zur HLM- bzw. Hoch-Dosis-Gruppe kürzer beatmet und intensivstationspflichtig. Länge des Krankenhausaufenthaltes, ICU- und krankenhaussfreie Tage waren nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 4).

Die Mortalitätsraten 30 Tage und ein Jahr nach Lungentransplantation waren vergleichbar zwischen den Gruppen (Tabelle 4).

	Extrakorporales Verfahren			Heparindosierung		
	CPB (n=22)	ECMO (n=27)	p-Wert	full dose (n=26)	low dose (n=23)	p-Wert
<i>Postoperativ fortgeführte ECMO- Therapie</i>						
Anzahl Patienten [n]	6	15	0.082	9	12	0.383
Dauer [d]	4 (3 – 5.5)	3 (2 – 4,5)	0.233	3 (3 – 4.8)	3 (2 – 6,5)	0.419
<i>Indikationen für fortgeführte ECMO- Therapie</i>						
Transplantatversagen/ Reperfusionsschaden [n]	4	6		6	4	
pHT/ Hämodynamik [n]	2	9		3	8	
Revisionen [n]	15	13	0.246	18	10	0.088
Beatmungstherapie [d]	21 (7 – 31)	4.5 (3 – 20.8)	0.013	23 (7 – 31)	4 (3 – 13)	0.002
ICU Aufenthalt [d]	36 (14 – 62)	14.5 (6 – 44)	0.030	36 (14 – 62)	14 (6 – 30)	0.016
ICU freies Überleben [d]	54 (22 – 76)	72 (33.8 – 83.8)	0.135	54 (22 – 76)	74 (33.8 – 83.8)	0.118
Krankenhausaufenthaltsdauer [d]	47 (32 – 76)	42.5 (17.8 – 54.3)	0.194	59 (43 – 96.5)	43.5 (25.3 – 55.3)	0.494
Krankenhausfreies Überleben [d]	14 (0 – 43)	36.5 (0 – 47.8)	0.291	23 (0 – 47)	40 (22.8 – 51)	0.108
<i>Letalität</i>						
30d Letalität [n]	1	3	1.000	1	3	1.000
1a Letalität [n]	4	5	1.000	4	5	1.000

Tabelle 4: Postoperative Daten und Überlebenszahlen von 47 Patienten, bei denen intraoperativ zur Lungentransplantation ein extrakorporales Kreislaufverfahren eingesetzt wurde; pHT: pulmonale Hypertonie, ICU: Intensivstation.

6.1.3 Morbidität und Mortalität

Ein Patient, der der HLM- und der Hochdosis-Gruppe zugeordnet war, verstarb kurz nach der Transplantation aufgrund einer intraoperativ nicht beherrschbaren Blutungskomplikation mit konsekutivem Multiorganversagen. Ebenso verstarb ein Patient der ECMO- und Niedrig-Dosis-Gruppe an einer intraoperativ nicht stillbaren Blutung. In einem weiteren Fall dieser Gruppe erlitt der Patient eine schwere Hypoxie nach Implantation der linken Spenderlunge und Pneumektomie seiner rechten Lunge und wurde notfallmäßig an die venoarterielle ECMO angeschlossen. Dennoch kam es zu einer globalen zerebralen Hypoxie, sodass die Therapie kurz nach der Transplantationsoperation eingestellt wurde. Ein dritter Patient der ECMO-Gruppe, der ebenfalls niedrig dosiert Heparin erhalten hatte, verstarb bald nach der Operation wohl an einem fulminanten thrombembolischen Hirnschaden in der rechten hinteren Hemisphäre. In diesem Fall war die ECMO in der rechten Leiste angeschlossen worden und intraoperativ komplikationsfrei gelaufen. Auch wenn es bei gleichzeitig schlagendem Herzen mit guter Auswurfleistung unwahrscheinlich erscheint, kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Embolus durch die ECMO mitverursacht wurde. Todesursachen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation in der HLM-Gruppe umfassten nicht-okklusive Mesenterialischämie (NOMI, n=1), Sepsis (n=1), und eine nicht stillbare gastrointestinale Blutung bei einem Patienten mit schwerer Thrombozytopenie (n=1).

Ein ECMO-Patient, der niedrig dosiert Heparin erhalten hatte, verstarb im ersten Jahr nach Transplantation an einer Sepsis, ein anderer an NOMI. Zwei ECMO-Patienten mit Niedrig-Dosis-Heparin und zwei HLM-Patienten konnten nicht nachbeobachtet werden (loss-to-follow-up).

Transiente neurologische Symptome traten bei fünf HLM- und sechs ECMO-Patienten mit niedriger Heparindosis auf. In der HLM-Gruppe zeigte sich bei einem Patienten eine minimale intrazerebrale Blutung und bei einem weiteren ein kleiner, wohl bereits länger vorbestehender Kleinhirnininfarkt. Die weiteren drei Patienten wiesen kein bildmorphologisches Korrelat ihrer Symptomatik auf. In der Niedrig-Dosis-Heparin-Gruppe hatten drei Patienten jeweils einen einmaligen fokalen Krampfanfall – zeitgleich zu relativ hohen Tacrolimus-

Spiegeln. Bei einem Patienten zeigte sich eine minimale intrazerebrale Blutung. Ein weiterer ECMO-Patient aus der Niedrig-Dosis-Gruppe zeigte Symptome einer transitorisch-ischämischen Attacke, wies aber im daraufhin durchgeführten CT kein morphologisches Korrelat auf. Ein weiterer Patient zeigte drei Tage nach Ende einer prolongierten postoperativen ECMO-Therapie eine transiente Hemiplegie. Im CT waren kleine intrazerebrale Infarkte mit minimalen Einblutungen erkennbar. Nach intensiver Physiotherapie kam es in diesem Fall zur restitutio ad integrum. Auch alle weiteren Patienten mit vorübergehenden neurologischen Symptomen bedurften keiner Therapie und erholten sich funktionell vollständig.

6.2. Ergebnisse der Meta-Analyse

6.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und der Bias-Analyse

Die Anzahl der Treffer der systematischen Literaturrecherche ist in den Tabellen 5, 6 und 7 aufgeführt. Nach Durchsicht der Kurzzusammenfassungen der Artikel wurden zehn Beiträge identifiziert, die über den Einsatz von ECMO bei Lungentransplantationen berichten. Diese sind in Tabelle 8 aufgeführt. Vier Studien erfüllten dabei nicht die Einschlusskriterien: Die Berichte von Akarsu et al., Ius et al. von 2016 und Ko et al. wurden ausgeschlossen, da sie lediglich über den Einsatz der ECMO bei Lungentransplantation berichteten, aber nicht den Einsatz von ECMO und HLM miteinander verglichen [52-54]. Yu et al. setzten die HLM als Verfahren der ersten Wahl bei LuTx ein und operierten die Patienten nur dann an der ECMO, wenn diese bereits vor der Transplantation mit ECMO behandelt wurden (bridge-to-transplant). Dieses Design erlaubte allerdings keinen ausgeglichenen Vergleich der beiden extrakorporalen Zirkulationssysteme und verursachte so ein Bias. Zudem erfüllte es nicht die Einschlusskriterien. Beide Prüfer waren sich bezüglich der Auswahl der eingeschlossenen Studien in allen Fällen einig [21, 47, 55-58]. Alle sechs eingeschlossenen Studien waren nach 2007 und in englischer Sprache veröffentlicht worden. Tabelle 9 fasst die wichtigsten Eigenschaften und die Analyse des Verzerrungsrisikos gemäß des verwendeten Cochrane ACROBAT-NRSI zusammen. Alle eingeschlossenen Veröffentlichungen waren retrospektive Kohortenstudien. Nur Machuca et al. verwendeten ein 1:2 Matching der Fälle, um den Einfluss von Störfaktoren zu reduzieren. In drei Lungentransplantationszentren wurde im Jahr 2012 die Verwendung von ECMO zur LuTx eingeführt, in jeweils einem Zentrum in 2011 bzw. 2010; in einer Veröffentlichung war kein Jahr genannt; hier muss der Wechsel von HLM auf ECMO jedoch in den Jahren 2003 bis 2005 vollzogen worden sein.

	Search	Field	Limit	No. of papers
#1	Lung transplantation	MeSH term	--	13067
#2	Extracorporeal membrane oxygenation	MeSH term	--	6286
#3	Cardiopulmonary bypass	MeSH term	--	20986
#4	Search #1, #2 and #3	MeSH term	--	19

Tabelle 5: Suchergebnisse in PubMed

	Search	Field	Limit	No. of papers
#1	Lung transplantation	MeSH Subject Heading	Humans	10041
#2	Extracorporeal membrane oxygenation	MeSH Subject Heading	Humans	6077
#3	Cardiopulmonary bypass	MeSH Subject Heading	Humans	18902
#4	Search #1, #2 and #3	MeSH Subject Heading	Humans	19

Tabelle 6: Suchergebnisse in Medline

	Search	Field	Limit	No. of papers
#1	Lung transplantation	Text Word	Humans	13325
#2	Extracorporeal membrane oxygenation	Title/Abstract	Humans	6747
#3	Cardiopulmonary bypass	Title/Abstract	Humans	24814
#4	Search #1, #2 and #3	Title/Abstract	Humans	57

Tabelle 7: Suchergebnisse in Embase

	Medline	Embase	PubMed
Yu et al., 2016*	X		X
Akarsu et al., 2016*	X		X
Ius et al., 2016*	X		X
Hoechter et al., 2015		X	X
Machuca et al., 2015		X	
Bermudez et al., 2014	X	X	X
Biscotti et al., 2014	X		X
Ius et al., 2012	X	X	X
Bittner et al., 2007	X	X	X
Ko et al., 2001*	X	X	X

Tabelle 8: Liste der Veröffentlichungen, die nach der Literaturrecherche genauer betrachtet wurden. Die mit Sternchen markierten Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien und wurden daher nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen (Tabelle gemäß [59]).

Studie	Studienform	Zeitspanne	Anzahl der HLM/ ECMO – Fälle	Heparinisierung	Ungleiche Ausgangswerte	Adjustierung nach Störgrößen	Mögliche Ursachen für Heterogenität	Bias - Einschätzung
Höchter 2016	Retrospektive Kohortenstudie	2011-2013 (ECMO erstmals in 2012; innerhalb eines Jahres meistgenutzte Technologie)	22/27	HLM: hohe Dosierung ECMO: 23 Patienten mit niedriger Dosierung und vier Patienten mit hoher Dosierung	aPTT	Nicht erfolgt	Alter: 49.6 a Männlich: 41% BMI: 22.7 IPF: 51% CF: 14% COPD: 14% LAS: 51.8 aU PAP: 35.5 mmHg	Confounding: moderates Risiko Patientenauswahl: geringes Risiko Messungen: geringes Risiko Intervention: erhebliches Risiko Fehlende Werte: geringes Risiko Outcome: geringes Risiko Auskunft: geringes Risiko Insgesamt: erhebliches Risiko
Machuca 2015	Retrospektive Kohortenstudie (ECMO Fälle wurden ähnlichen HLM Fällen zugeordnet)	Januar 2007- Dezember 2013 (ECMO erstmals in 2012; innerhalb eines Jahres meistgenutzte Technologie)	66/33	HLM: hohe Dosierung ECMO: niedrige Dosierung	keine	Nicht erfolgt	Alter: 43.7 a Männlich: 49% BMI: 23.7 IPF: 55% CF: 15% COPD: keine Information LAS: keine Information PAP: keine Information	Confounding: geringes Risiko Patientenauswahl: geringes Risiko Messungen: geringes Risiko Intervention: erhebliches Risiko Fehlende Werte: geringes Risiko Outcome: geringes Risiko Auskunft: geringes Risiko Insgesamt: erhebliches Risiko

Bermudez 2014	Retrospektive Kohortenstudie	Juli 2007- April 2013 (ab März 2012 wurde ECMO als ECC der ersten Wahl genutzt)	222/49	HLM: hohe Dosierung ECMO: niedrige Dosierung	Anzahl der Patienten mit präoperativer ECMO- Therapie und LAS zum Zeitpunkt der Transplantation	Nicht erfolgt	Alter: 53.7 a Männlich: 58% BMI: keine Information IPF: 39% CF: 15% COPD: 18% LAS: 56.6 aU PAP: keine Information	Confounding: moderates Risiko Patientenauswahl: geringes Risiko Messungen: geringes Risiko Intervention: erhebliches Risiko Fehlende Werte: geringes Risiko Outcome: geringes Risiko Auskunft: geringes Risiko Insgesamt: erhebliches Risiko
Biscotti 2014	Retrospektive Kohortenstudie	Januar 2008- Juli, 2013 (2 ECMO Patienten vor dem 4. März 2011; 10 HLM Patienten nach diesem Tag)	55/47	HLM: hohe Dosierung ECMO: niedrige Dosierung	Anzahl der Patienten mit präoperativer ECMO- Therapie	Nicht erfolgt	Alter: 48.7 a Männlich: 51% BMI: 23.7 IPF: 39% CF: 23% COPD: 10% LAS: 62.0 aU PAP: 51.3 mmHg	Confounding: moderates Risiko Patientenauswahl: geringes Risiko Messungen: geringes Risiko Intervention: erhebliches Risiko Fehlende Werte: geringes Risiko Outcome: geringes Risiko Auskunft: geringes Risiko Insgesamt: erhebliches Risiko
Ius 2012	Retrospektive Kohortenstudie	August 2008- September 2011 (6 ECMO Patienten vor Februar 2010 wurden ausgeschlossen)	46/46	HLM: hohe Dosierung ECMO: niedrige Dosierung	Pulmonaler Hypertonus, FEV ₁ , präoperativer Intensivaufentha lt und präoperative ECMO-Therapie	Propensity matching und multivariate Analyse	Alter: 42.7 a Männlich: 52% BMI: keine Information IPF: 36% CF: 14% COPD: 8% LAS: keine Information PAP: 64.5 mmHg	Confounding: geringes Risiko Patientenauswahl: geringes Risiko Messungen: geringes Risiko Intervention: erhebliches Risiko Fehlende Werte: geringes Risiko Outcome: geringes Risiko Auskunft: geringes Risiko Insgesamt: erhebliches Risiko

Bittner 2007	Retrospektive Kohortenstudie	2003-2005 (keine Information über den Zeitpunkt des Wechsels von HLM auf ECMO)	7/8	HLM: hohe Dosierung ECMO: Heparin nach Ziel-ACT 160-220 Sekunden	keine (ungenügende Angaben)	Multivariate Analyse (ungeeignete Kategorisierung)	Alter: 50.5 a Männlich: 87% BMI: keine Information IPF: 73% CF: keine Information COPD: 13% LAS: keine Information PAP: keine Information	Confounding: moderates Risiko Patientenauswahl: geringes Risiko Messungen: geringes Risiko Intervention: erhebliches Risiko Fehlende Werte: geringes Risiko Outcome: geringes Risiko Auskunft: moderates Risiko Insgesamt: erhebliches Risiko
-----------------	---------------------------------	---	-----	---	-----------------------------------	---	--	--

Tabelle 9: Zusammenfassung der Studiencharakteristika und Ergebnis der Analyse nach dem ACROBAT-NRSI Instrument der Cochrane Collaboration; Tabelle gemäß [59].

Die Heparinisierung der Patienten wurde als Nebenintervention der HLM und ECMO-Therapie betrachtet: In allen Studien erhielten die Patienten in der HLM-Gruppe eine hohe Dosierung. Vier Studien gaben an, bei ECMO-Patienten eine niedrige Heparindosierung zu verwenden. In der Studie der MLTG erhielten vier ECMO-Patienten eine hoch dosierte Heparin-gabe, die übrigen eine geringere Heparindosierung. Bittner et al. gaben in ihrer Veröffentlichung keine Heparinmengen an, berichteten aber, dass sie bei Patienten an der HLM eine activated clotting time (ACT) von größer 450 Sekunden und für Patienten an der ECMO eine ACT von 160 bis 220 Sekunden anstrebten. Allen Studien wurde aufgrund der unterschiedlichen Heparinisierungsschemata von den Prüfern ein hohes Risiko eines Bias attestiert.

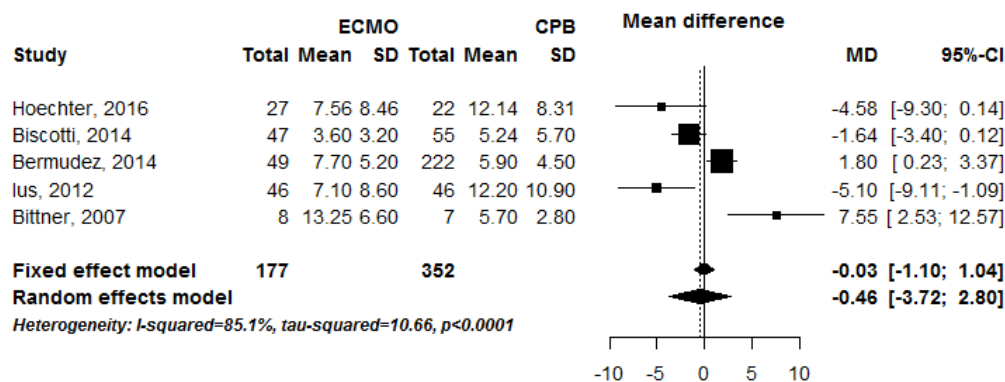
6.2.2 Meta-Analyse der Transfusions- und Behandlungsdaten

Nicht alle in die Meta-Analyse einbezogenen Veröffentlichungen machten Angaben zu den perioperativ applizierten Blutprodukten. Daher beschränkt sich die Auswertung auf die Menge der intraoperativ applizierten Transfusionen von EKs, FFPs und TKs.

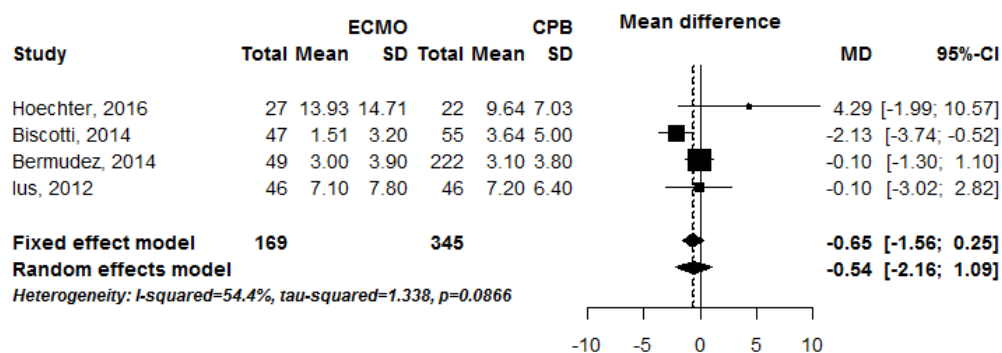
Tendenziell war der Transfusionsbedarf bei Patienten in der ECMO-Gruppe geringer, erreichte aber in keiner der Gruppen statistische Signifikanz. Die Meta-Analyse zeigte eine Reduktion der EK-Gaben um 0.46 Einheiten (Mittelwertdifferenz -0.46; 95% CI=-3.72, 2.80), eine Reduktion der FFP-Gaben um 0.65 (Mittelwertdifferenz -0.65; 95% CI=-1,56, 0.25) und eine Reduktion von Thrombozytentransfusionen um 1.72 (Mittelwertdifferenz -1.72; 95% CI=-3.67, 0.23). Abbildung 7 zeigt die Forest-Plots dieser Analysen.

Basierend auf der Q-Statistik lag bei der Gabe von EKs und von TKs eine Heterogenität des Effekts zwischen den Studien vor: Folglich wurde in diesen Fällen die Mittelwertdifferenz des random-effect-Modells berücksichtigt.

A Erythrozytenkonzentrate



B Fresh Frozen Plasma



C Thrombozytenkonzentrate

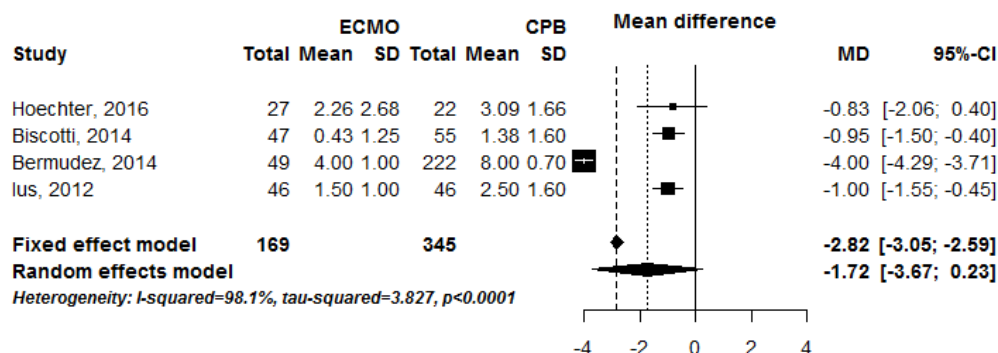


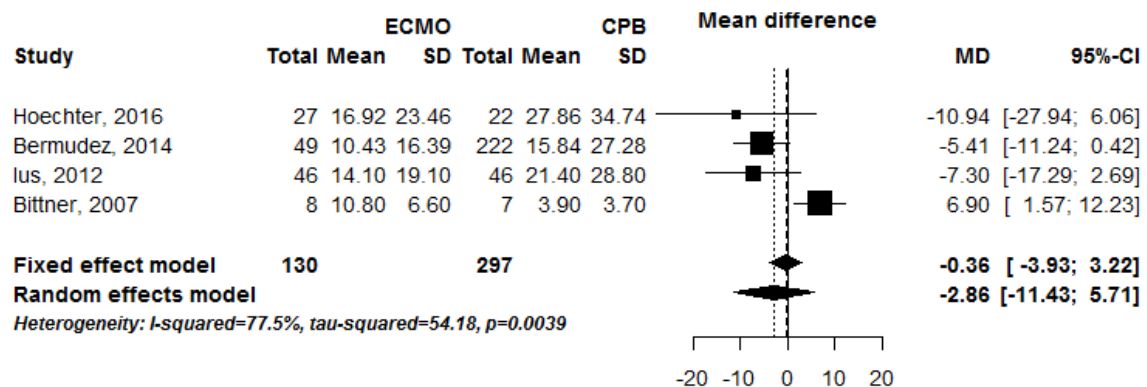
Abbildung 7A-C: Forrest-Plots der Bluttransfusionsdaten der Meta-Analyse. Bei keiner der Bluttransfusionen (EK, FFP, TK) war ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die während der Lungentransplantation mit ECMO oder mit HLM unterstützt wurden, festzustellen. Ein p-Wert <0.05 in der Q-Statistik weist auf eine Heterogenität zwischen den Studien hin. In diesem Fall wird die Mittelwertdifferenz des random-effect-Modells berücksichtigt, ansonsten die des fixed-effect-Modells (Abbildung aus [59]).

In Abbildung 8 sind die Forest Plots der Meta-Analysen der postoperativen Beatmungsdauern und der Länge des Intensivaufenthalts dargestellt. Die Meta-Analyse zeigte eine nicht signifikant kürzere Beatmungsdauer (Mittelwertdifferenz -2.86; 95% CI=-11.43; 5.71) bei Patienten, die während der Transplantation mit ECMO unterstützt wurden, verglichen mit Patienten, die mit HLM unterstützt wurden. Hier lag eine Heterogenität des Effekts zwischen den Studien vor.

Der Intensivaufenthalt war bei den Patienten in der ECMO-Gruppe signifikant kürzer (Mittelwertdifferenz -4.79; 95% CI=-8.17, -1.41).

Bezüglich der Überlebensrate zeigten Patienten in der ECMO-Gruppe eine Reduktion um 54% in der 3-Monats-Letalität ($or=0.46$; 95% CI: 0.21, 1.02) im Vergleich zu den Patienten, die mit HLM unterstützt worden waren, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Während die 6-Monats-Letalität um 12% in der ECMO-Gruppe ($or=1.12$; 95% CI: 0.55, 2.28) erhöht war, lag die Letalität nach einem Jahr 35% niedriger in der ECMO-Gruppe ($or=0.65$; 95% CI: 0.37, 1.13); auch diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. In der Q-Statistik konnte keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 zusammengefasst.

A Beatmungsdauer



B Länge des Intensivaufenthalts

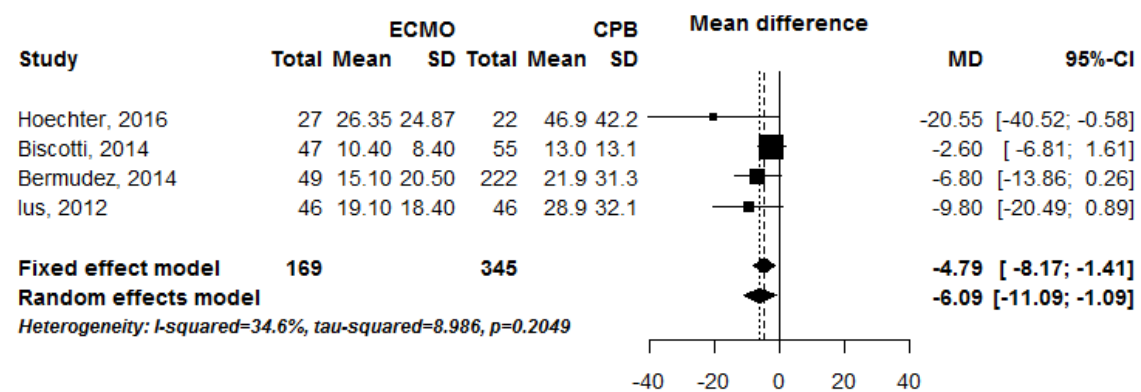
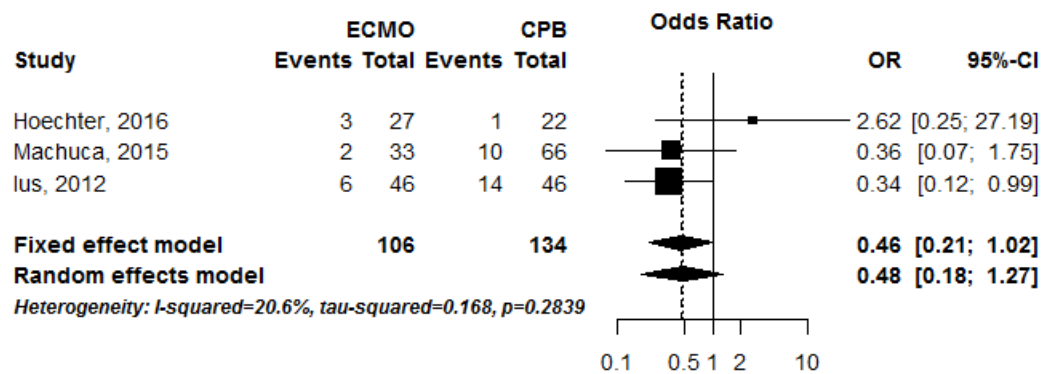
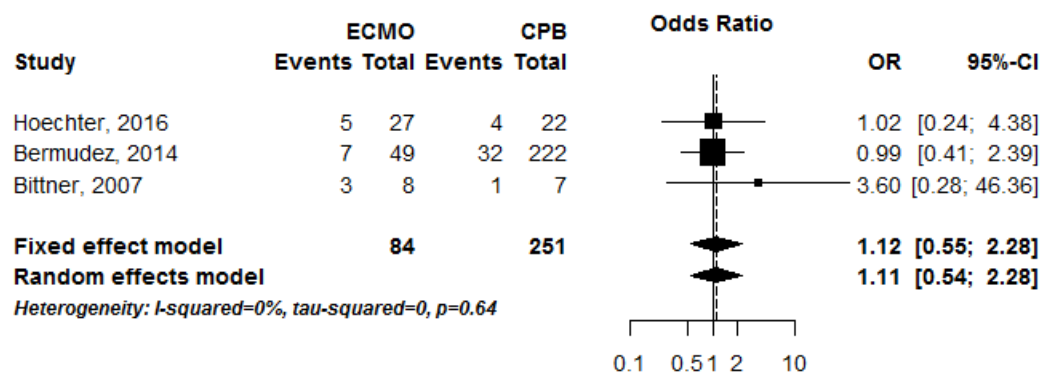


Abbildung 8 A-B: Forrest-Plot der Meta-Analyse der (A) postoperativen Beatmungsdauer und (B) Intensivstations-Liegedauer: Während bei der Beatmungsdauer kein signifikanter Unterschied zu sehen war, zeigte sich eine signifikant kürzere Intensivstations-Liegedauer für Patienten, die während der Lungentransplantation mit ECMO unterstützt wurden (Abbildung aus [59]).

A Letalität nach drei Monaten



B Letalität nach sechs Monaten



C Letalität nach zwölf Monaten

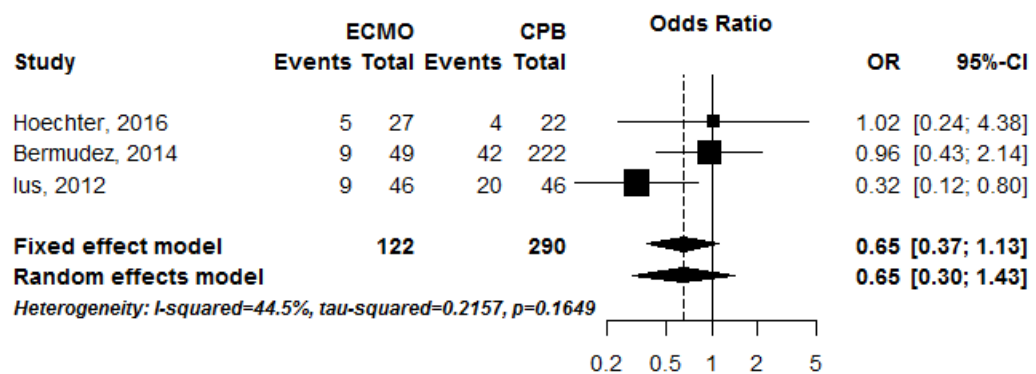


Abbildung 9: Forest Plots der odds ratio der Letalität nach (A) drei Monaten, (B) sechs Monaten, (C) zwölf Monaten. Die Letalität nach sechs Monaten ist in der ECMO Gruppe leicht erhöht, während sie nach drei und zwölf Monaten geringer ist. Alle Ergebnisse sind nicht signifikant (Abbildung aus [59]).

6.2.3 Meta-Regressionsanalysen

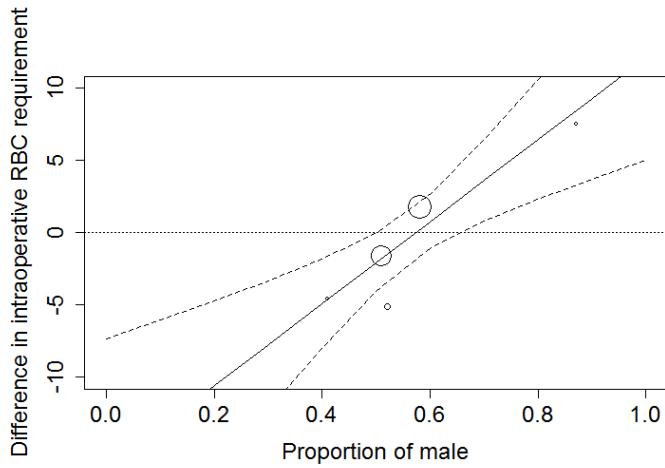
Bei mehreren Behandlungsergebnissen war in der Q-Statistik eine Heterogenität der Effekte zwischen den Studien zu erkennen. Die Funnel Plot-Analysen der Parameter zeigte ein geringes Maß an Symmetrie. In den Meta-Regressionsanalysen waren die Effekte zwischen den Patienten in der ECMO-Gruppe und den Patienten in der HLM-Gruppe von den unterschiedlichen Studienpopulationen beeinflusst (Tabelle 10 und Abbildung 10). So beeinflusste der Anteil männlicher Patienten in der Studienpopulation und das Jahr, in dem ECMO als extrakorporales Unterstützungsverfahren an dem Zentrum eingeführt worden war, den Effekt bei der Einsparung von transfundierten EKs: Je höher der Anteil an männlichen Patienten war, umso eher war ein Vorteil für Patienten in der HLM-Gruppe zu sehen.

Der Anteil an Patienten mit der Diagnose einer cystischen Fibrose und der mittlere LAS-Wert der Patienten beeinflusste den Effekt bei der Transfusion von FFPs, der Anteil an Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung beeinflusste den Effekt bei Transfusion von TKs. Der Anteil der männlichen Patienten, das Jahr, in dem ECMO als Unterstützungsverfahren bei Lungentransplantation eingeführt wurde und der Anteil der Patienten mit der Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose beeinflussten den Effekt bei der postoperativen Beatmungsdauer (Tabelle 10 und Abbildung 10).

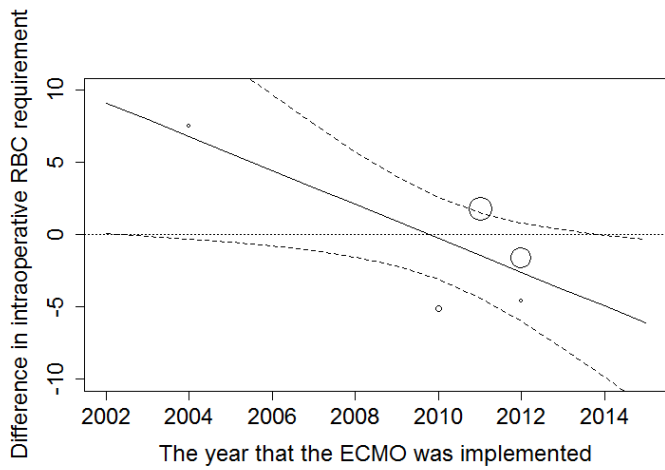
	Anzahl der Studien	Mittelwertdifferenz [95% CI]	p-Wert
Intraoperative Bluttransfusionen			
EKs (Einheiten)			
Achsenschnittpunkt		-16.28 [-25.19 – -7.37]	0.0034
Anteil männlicher Patienten	5	0.28 [0.13 – 0.44]	0.0004
Achsenschnittpunkt		2354.2 [243.5 – 4464.8]	0.0288
Jahr der ECMO-Einführung	5	-1.17 [-2.22 – -0.12]	0.0288
FFPs (Einheiten)			
Achsenschnittpunkt		4.02 [-0.21 – 8.25]	0.0624
Anteil der Patienten mit CF	4	-0.27 [-0.51 – -0.03]	0.0266
Achsenschnittpunkt		24.4 [4.09 – 44.7]	0.0185
Mittlerer LAS Wert bei Transplantation	3	-0.43 [-0.78 – -0.08]	0.0153
TKs (Einheiten)			
Achsenschnittpunkt		1.85 [-0.83 – 4.53]	0.1753
Anteil der Patienten mit COPD	4	-0.29 [-0.50 – -0.09]	0.0047
Behandlungsdaten			
Beatmungsdauer (Tage)			
Achsenschnittpunkt		-28.92 [-44.67 – -13.17]	0.0003
Anteil männlicher Patienten	4	0.41 [0.19 – 0.63]	0.0003
Achsenschnittpunkt		-20.71 [-32.72 – -8.71]	0.0007
Anteil der Patienten mit IPF	4	0.37 [0.16 – 0.58]	0.0005
Achsenschnittpunkt		3829.8 [1735.6 – 5924.1]	0.0003
Jahr der ECMO-Einführung	4	-1.91 [-2.95 – -0.86]	0.0003

Tabelle 10: Univariate Meta-Regressionsanalyse potentieller Einflussfaktoren unter den Studien; es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt. EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma; TK: Thrombozytenkonzentrat, CF: cystische Fibrose, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, IPF: idiopathische Lungenfibrose; Tabelle gemäß [59].

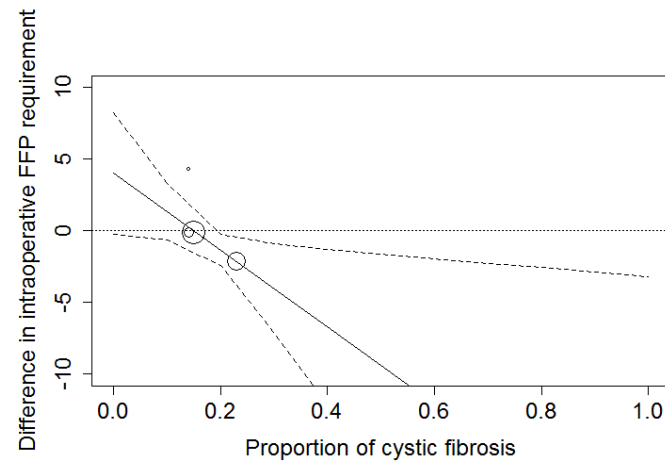
A EK-Transfusion – Anteil der Patienten männlichen Geschlechts



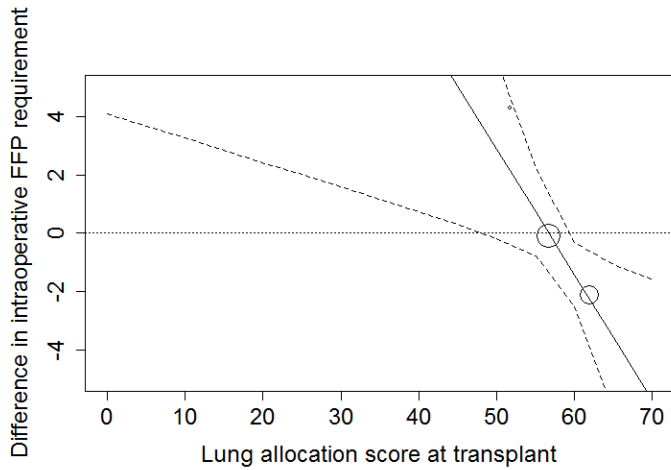
B EK-Transfusion – Jahr, in dem ECMO als Unterstützungsverfahren bei LuTx eingeführt wurde



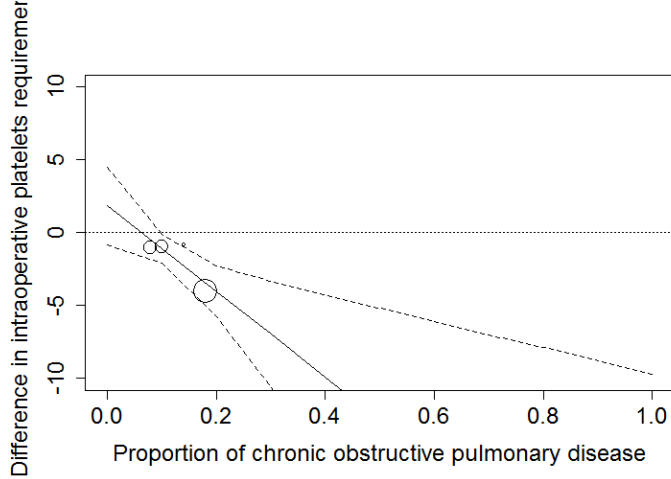
C FFP-Transfusion – Anteil der Patienten mit zystischer Fibrose



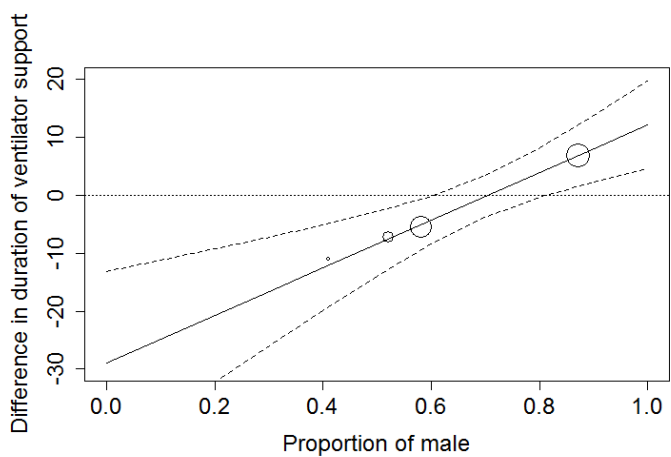
D FFP-Transfusionen – mittlerer LAS-Wert bei Transplantation



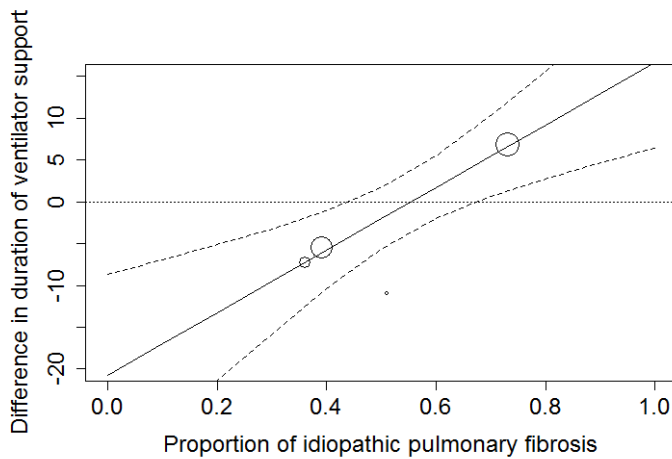
E TK-Transfusionen – Anteil der Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung



F Beatmungsdauer – Anteil der Patienten männlichen Geschlechts



G Beatmungsdauer - Anteil der Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose



H Beatmungsdauer - Jahr, in dem ECMO als Unterstützungsverfahren bei LuTx eingeführt wurde

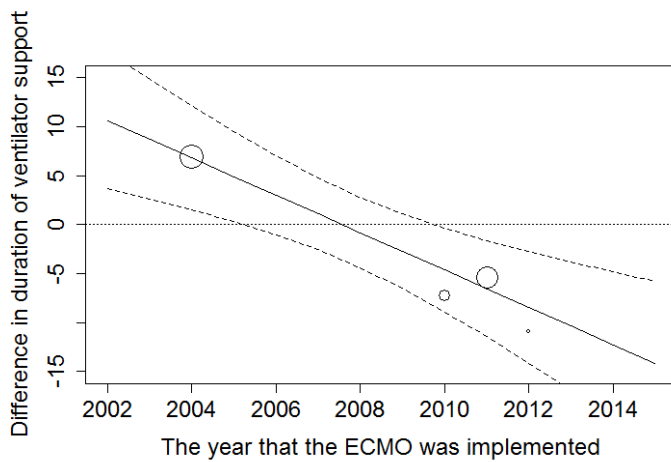


Abbildung 10: Blasendiagramme, die den Einfluss verschiedener Größen auf die Mittelwertsunterschiede der Behandlungsdaten zeigen. Die betrachteten Größen und Behandlungsdaten sind jeweils über dem Diagramm angegeben. EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh Frozen Plasma; LAS: Lung Allocation Score; TK: Thrombozytenkonzentrat; Abbildungen aus [59].

7. Diskussion

7.1. Einsatz von extrakorporalen Zirkulationsverfahren bei Lungentransplantation

Extrakorporale Zirkulationsverfahren werden am Münchener Lungentransplantationszentrum bei etwa 20 bis 30 Prozent der Transplantationsoperationen eingesetzt. In anderen Zentren ist dieser Anteil ähnlich hoch, wobei es zwischen den Institutionen zum Teil erhebliche Unterschiede gibt [21, 46, 58]. Manche Zentren transplantieren ausschließlich unter Zuhilfenahme extrakorporaler Zirkulationsverfahren [14, 24]. Dabei haben verschiedene Faktoren und Überlegungen Einfluss – nicht zuletzt spielen auch Erfahrung und Vorlieben der behandelnden Chirurgen und Anaesthesisten sowie patientenbezogene Faktoren, wie zum Beispiel spezielle anatomische Gegebenheiten, eine wesentliche Rolle. Kürzlich wurde von Hinske et al. ein Risiko-Score publiziert, der auf Grundlage des präoperativen mittleren pulmonalarteriellen Drucks und des LAS-Werts die Notwendigkeit einer extrakorporalen Therapie bei Lungentransplantationspatienten vorhersagen soll [60]. Davon abgesehen gibt es bisher keinerlei Leitlinien, die Hilfestellung bei der Indikationsstellung für den Einsatz extrakorporaler Zirkulationsverfahren in Hinblick auf intraoperative pulmonalarterielle Drücke, Oxygenierungswerte oder medikamentöse Kreislaufunterstützung geben. Auch gibt es keine Empfehlung bezüglich der Wahl des Zirkulationsverfahrens oder der Kanülierungskonfiguration. In der Praxis scheint in den letzten Jahren der Einsatz der ECMO-Technologie mit geschlossenen Kreisläufen die Verwendung der HLM mit offenen Kreisläufen abzulösen [21, 22, 46, 47]. Während einerseits beide Verfahren die pulmonalarterielle Strombahn entlasten, eine kontrollierte Reperfusion ermöglichen und die Beatmungsinvasivität reduzieren können, hat die ECMO-Therapie die Vorteile, dass die Unterstützung problemlos in die postoperative Phase verlängert werden kann und eine weitaus geringere Heparinisierung des Patienten notwendig ist [21, 22, 46, 47]. Insbesondere Letzteres ist von Vorteil, da die bei HLM obligatorische Vollheparinisierung und die resultierende Blutungsneigung ein relevantes perioperatives Risiko darstellt [41, 43, 61].

Während ein Zentrum bereits zwischen 2003 und 2005 von der HLM zur ECMO als Unterstützungsverfahren wechselte, änderten weitere Zentren erst einige Jahre später ihr Vorgehen. Die Munich Lung Transplant Group setzte bis ins Jahr 2012 ausschließlich Herz-Lungen-Maschinen unter Vollheparinisierung ein, wechselte dann aber auf die veno-arterielle ECMO als extrakorporales Verfahren der ersten Wahl. Mittlerweile wird in München die Nutzung von extrakorporalen Zirkulationsverfahren bei Lungentransplantationen auf komplexe Fälle beschränkt – wie beispielsweise Transplantationen mit kombinierten Eingriffen am Herzen. Die in dieser Studie untersuchten HLM-Patienten waren nicht kränker als die Patienten der ECMO-Gruppe. Sowohl die Indikationen zur LuTx wie auch die Indikationen zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation waren in beiden Gruppen vergleichbar.

7.2. Einfluss der Heparinisierung

Bei der hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung zeigte sich, dass im Rahmen der Umstellung von HLM auf ECMO vier Patienten mit ECMO unterstützt wurden, die jedoch voll heparinisiert wurden. Aus diesem Grund wurden zwei verschiedene Analysen durchgeführt: Zum einen wurden die Patienten nach der verwendeten Maschinenart aufgeteilt und HLM und ECMO gegenübergestellt, zum anderen wurde nach der intraoperativ applizierten Heparindosis eine Patientengruppe, die voll heparinisiert wurde mit einer Gruppe Patienten verglichen, die lediglich eine niedrige Heparindosis erhalten hatte. Es wurden also hier nicht nur die extrakorporalen Verfahren miteinander verglichen, sondern auch die Auswirkungen einer niedrigeren Heparinisierung beleuchtet. Andere Zentren verglichen in ihren Veröffentlichungen überwiegend den Einsatz der HLM unter hoch dosierter Heparinisierung mit dem Einsatz der ECMO bei niedrigeren Heparindosierungen. In der Meta-Analyse wurde die Heparinisierung als Nebenintervention gewertet, die die Vergleichsergebnisse von HLM und ECMO verzerren könnte. Für eine wissenschaftlich fundierte Analyse des Heparinisierungseinflusses bei Patienten an der ECMO bedarf es wohl einer separaten Studie. Auf Grundlage der bisherigen Erkenntnisse erscheint allerdings ein Studiendesign, in dessen Rahmen Patienten, die an der ECMO lungentransplantiert werden, prospektiv und randomisiert entweder voll oder niedrig heparinisiert werden, ethisch nicht vertretbar.

Auch an anderen Zentren wird Patienten bei Einsatz der ECMO lediglich eine niedrige Heparindosis appliziert [21, 47]. Beschichtete Kreislaufsysteme, sowie der Wegfall der Blut-Luft-Kontaktfläche, die einen bedeutenden Beitrag zur Inflammations- und Gerinnungsaktivierung leistet, erlauben eine eher zurückhaltende Antikoagulation bei ECMO. Dies setzt aber eine komplikationsarme Implantation sowie ausreichend hohe Flussraten im extrakorporalen Kreislauf voraus. Letztere erfordern einen ausreichenden Volumenstatus des Patienten. Dies spiegelt sich in den Infusionsdaten dieser Studie wider. In der ECMO-Gruppe erhielten die Patienten mehr kristalloide Infusionen. Gleichzeitig gibt die niedrigere Menge an retransfundiertem Cellsaver Blut einen Hinweis auf die wohl geringeren Blutungsmengen bei niedrigerer Heparinisierung bei ECMO-Patienten. Die

Gesamttransfusionsmengen an Konserven und Gerinnungsprodukten lassen darüber hinaus vermuten, dass die unterschiedlich hohe Heparinisierung und nicht unbedingt die Wahl des Zirkulationsverfahrens den Unterschied bedingt.

7.3. Transfusionsbedarf

Durch die Übertragung von Bluttransfusionen können – insbesondere bei liberalen Transfusionsschemata – auch unerwünschte Wirkungen, wie die Übertragung infektiöser Erkrankungen, immunologische Reaktionen auf Fremdblutbestandteile sowie eine Aktivierung der Inflammations- und Gerinnungskaskade hervorgerufen werden. Bei Lungentransplantationen wurde ein Zusammenhang zwischen Transfusionsmenge und einer erhöhten Inzidenz des schweren primären Transplantatversagens (primary graft failure, PGD) sowie einer erhöhten Letalität beschrieben [14, 62-64].

In der Meta-Analyse zum Einsatz extrakorporaler Zirkulationsverfahren fand sich keinerlei signifikanter Unterschied bezüglich der Transfusion von EKs, FFPs oder TKs. In der Studie der MLTG war der intraoperative Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten bei ECMO-Patienten mit niedriger Heparindosierung geringer als bei HLM-Patienten. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien gemacht [21, 46, 47]. Bittner und Kollegen fanden in ihrer Analyse eine größere Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der Gruppe der ECMO-Patienten. Sie erklären dies mit einem liberaleren Transfusionsregime in dieser Gruppe, das gewählt wurde, um einem Gewebsödem und Reperfusionsoedem vorzubeugen [58].

Postoperativ war der Effekt der Einsparung von Transfusionen in der hier vorgestellten Studie der MLTG allerdings nicht mehr signifikant nachweisbar. Eine mögliche Erklärung liegt in der höheren Rate von postoperativer ECMO-Unterstützung in der ECMO-Patientengruppe. Patienten, die prolongiert mit extrakorporalen Zirkulationsverfahren behandelt werden, haben häufig einen höheren Bedarf an Transfusionen – sowohl von EKs wie TKs –, da die zellulären Blutbestandteile durch die erhöhten Scherkräfte und turbulenten Flussmuster im Kreislauf geschädigt werden bzw. Thrombozyten aufgrund von Gerinnungsaktivierung verbraucht werden. In wie weit die höhere Rate an postoperativ mit ECMO unterstützten Patienten in der Patientengruppe mit intraoperativer ECMO hier einen Einfluss hat, kann nicht bemessen werden.

7.4. Postoperative Behandlungsergebnisse und Komplikationen

Die Anwendung von ECMO nach Lungentransplantation ist mittlerweile eine etablierte Überbrückungstherapie bei postoperativer hämodynamischer Instabilität, Reperfusionsödem und primärem Transplantatversagen [21, 41, 47]. In der vorliegenden Analyse hatten Patienten, die mit ECMO versorgt und niedrig dosiert antikoaguliert wurden, kürzere Beatmungszeiten und eine kürzere Intensivstationsaufenthaltsdauer. Dies ist mit den Beobachtungen anderer Zentren konform [21, 46, 47]. Obgleich Bittner et al. über bessere Behandlungsergebnisse bei Patienten mit HLM-Unterstützung berichten, ist die Intensivliegedauer der Patienten, die intraoperativ mit ECMO unterstützt wurden, auch in der Meta-Analyse signifikant kürzer [58, 59]. Dies ist klinisch relevant, da ein langer Intensivaufenthalt nicht nur ein Risikofaktor für eine niedrigere Lebensqualität der Patienten nach LuTx, sondern auch mit einer höheren Letalitätsrate assoziiert ist [65, 66].

Komplikationen und Revisionsoperationen scheinen allgemein häufiger bei Patienten aufzutreten, die während der Transplantationsoperation extrakorporal unterstützt werden mussten [24, 43]. Die Re-Thorakotomierate unterschied sich aber nicht zwischen den Gruppen in der vorliegenden Untersuchung. Im Vergleich zu anderen Zentren wies dieses Patientenkollektiv trotzdem eine relativ hohe Revisionsrate auf [46].

Mögliche Erklärungen hierfür könnten zum einen die relativ kleine und somit vielleicht nicht repräsentative Patientenzahl in der vorliegenden Analyse oder der liberalere Anschluss von Patienten an extrakorporale Verfahren sein, so dass hier weniger kranke oder komplizierte Fälle miteingeschlossen sind. Die von Zentrum zu Zentrum differierenden Indikationskriterien für die Nutzung einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung und Behandlungsstrategien können diese Unterschiede in den Behandlungsergebnissen erklären.

Ob die niedrig dosierte Heparinisierung an der ECMO einen Risikofaktor für spätere thrombembolische oder neurologische Komplikationen ist, kann aufgrund der retrospektiven Natur der Daten nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Bei den untersuchten Patienten finden sich allerdings keine Anhaltspunkte dafür. Ebenso ist in anderen Arbeiten zur extrakorporalen

Zirkulation bei Lungentransplantation keine höhere Inzidenz an thrombembolischen Komplikationen beschrieben [21, 46, 47]. Allerdings gibt es Hinweise, dass thrombembolische Ereignisse bei und nach einer ECMO-Therapie häufig sind und bislang nicht vollumfänglich erkannt werden [67]. Künftige Studien müssen an einem großen Patientenkollektiv gezielt auf diese Komplikationen untersuchen. Dann kann gegebenenfalls auch besser unterschieden werden, welchen Einfluss die Wahl des extrakorporalen Verfahrens beziehungsweise das Antikoagulationsregime haben.

Bezüglich der Letalität wurden in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen gefunden. Während perioperative Komplikationen oder primäres Lungenversagen Einfluss auf das Kurzzeitüberleben haben können, spielen für das Langzeitüberleben verschiedenste Faktoren wie Abstoßungsreaktionen und Infektionen aufgrund der Immunsuppression eine Rolle. Aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren auf das Überleben ist es allerdings fraglich, ob sich die Wahl der intraoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung und der Heparinisierung hier widerspiegeln lassen.

7.5. Kritische Betrachtung der Studie der Munich Lung Transplant Group

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die an einem einzelnen Lungentransplantationszentrum durchgeführt wurde. Da die Wahl des extrakorporalen Verfahrens im Verfahrensstandard des Zentrums geändert wurde, die Verfahren also nicht gleichzeitig verwendet wurden, handelt es sich zudem um einen Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe. Allerdings sind aufgrund des relativ kurzen Zeitraums der Analyse nur wenige andere Entwicklungen der Patientenversorgung als potentiell Einfluss nehmend zu erwarten. Aufgrund der Gesamtanzahl an durchgeführten Lungentransplantationen ist die Anzahl der Patienten in dem Kollektiv relativ gering.

7.6. Kritische Betrachtung der Meta-Analyse

Die Anzahl der Studien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurde, ist gering. Darüber hinaus spiegeln sich in der Meta-Analyse auch die Beschränkungen der einzelnen eingeschlossenen Studien wider.

Bei diesen handelte es sich nicht um randomisiert-kontrollierte Studien, sondern um Beobachtungsstudien, die zum Teil selbst nur über ein kleines Patientenkollektiv berichten. Ebenso wie die Studie der MLTG vergleichen auch die anderen eingeschlossenen Studien mit einer historischen Kontrollgruppe, so dass andere Entwicklungen im Bereich der Lungentransplantation wie die Weiterentwicklung chirurgischer Techniken, die Erfahrung im Umgang mit ECMO unberücksichtigt bleiben. Auch Verschiebungen in der Patientenpopulation der LuTx-Patienten bezüglich der Verteilung der zugrundeliegenden Diagnosen und der Erkrankungsschwere der Patienten, wie sie durch die Einführung des LAS beschrieben sind, wurden nicht erfasst [68, 69].

8. Ausblick

In der vorliegenden Arbeit zeichnet sich ein besseres Behandlungsergebnis für Patienten, die für eine Lungentransplantation an der ECMO mit geringer Antikoagulation unterstützt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit HLM und hohen Antikoagulationsdosen behandelt wurden, ab.

Mit dem Einsatz beschichteter extrakorporaler ECMO-Kreislaufsysteme scheint es möglich zu sein, in Zukunft intraoperativ gänzlich auf eine Heparin-gabe zu verzichten. Insbesondere bei voroperierten Patienten und Patienten mit vielen Verwachsungen und einem antizipiert hohen Blutungsrisiko könnten so Blutungskomplikationen weiter vermieden werden.

Dabei muss jedoch ein besonderes Augenmerk auf mögliche thrombembolische Komplikationen gerichtet werden.

Zur abschließenden Beurteilung der Frage, welche Antikoagulationsregimes und welche extrakorporalen Verfahren einzusetzen sind, wären randomisierte und multizentrische Studien wünschenswert. Geringe Patientenzahlen und mögliche ethische Bedenken werden allerdings wohl auch in Zukunft hauptsächlich Beobachtungsstudien im Bereich der extrakorporalen Zirkulation und Lungentransplantation zulassen.

9. Literaturverzeichnis

1. Cooper, J.D., G.A. Patterson, and E.P. Trulock, *Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. Washington University Lung Transplant Group.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **107**(2): p. 460-70; discussion 470-1.
2. Hardy, J.D., S. Eraslan, and W.R. Webb, *Transplantation of the Lung.* Ann Surg, 1964. **160**: p. 440-8.
3. Hardy, J.D., et al., *LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN.* Jama, 1963. **186**: p. 1065-74.
4. Yusen, R.D., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation.* J Heart Lung Transplant, 2014. **33**(10): p. 1009-24.
5. Roscoe, A., *Lung transplantation*, in *Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery*, P. Slinger, Editor. 2011, Springer.
6. Egan, T.M., et al., *Development of the new lung allocation system in the United States.* Am J Transplant, 2006. **6**(5 Pt 2): p. 1212-27.
7. United°Network°for°Organ°Sharing. *A Guide to Calculating the Lung Allocation Score.* [cited 2017 11/03/2017]; Available from: https://www.unos.org/wp-content/uploads/unos/lung_allocation_score.pdf.
8. Eurotransplant. *LAS Informationen für Patienten in Deutschland.* [cited 2017 11/03/2017]; Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=LAS+information+fuer+Patienten+in+Deutschland.pdf>.
9. Hoechter, D.J. and V. von Dossow, *Lung transplantation: from the procedure to managing patients with lung transplantation.* Curr Opin Anaesthesiol, 2015.
10. Hirche, T.O., et al., *Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis.* Pulm Med, 2014. **2014**: p. 621342.
11. Christie, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012.* J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(10): p. 1073-86.
12. Gao, W., et al., *Effects of hypercapnia on T cells in lung ischemia/reperfusion injury after lung transplantation.* Exp Biol Med (Maywood), 2014. **239**(12): p. 1597-605.
13. Liu, Y., et al., *Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92773.
14. Diamond, J.M., et al., *Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(5): p. 527-34.
15. Cui, J., et al., *Dexmedetomidine attenuates oxidative stress induced lung alveolar epithelial cell apoptosis in vitro.* Oxid Med Cell Longev, 2015. **2015**: p. 358396.
16. Anraku, M., C. Volling, and A. Pierre, *Remembering en bloc double-lung transplantation.* J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(4): p. 485-6.

17. Kaiser, L.R., et al., *Bilateral sequential lung transplantation: the procedure of choice for double-lung replacement*. Ann Thorac Surg, 1991. **52**(3): p. 438-45; discussion 445-6.
18. Meyers, B.F. and G.A. Patterson, *Technical aspects of adult lung transplantation*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **10**(3): p. 213-20.
19. Bruch, H., Trentz O, *Chirurgie*. 6. Auflage ed. 2008: Urban Fischer.
20. Wright, C., *Transverse sternothoracotomy*. Chest Surg Clin N Am, 1996. **6**(1): p. 149-56.
21. lus, F., et al., *Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **144**(6): p. 1510-6.
22. Diso, D., et al., *Extracorporeal circulatory support for lung transplantation: institutional experience*. Transplant Proc, 2010. **42**(4): p. 1281-2.
23. Triantafillou, A.N., et al., *Predictors, frequency, and indications for cardiopulmonary bypass during lung transplantation in adults*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(5): p. 1248-51.
24. Nagendran, M., M. Maruthappu, and K. Sugand, *Should double lung transplant be performed with or without cardiopulmonary bypass?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. **12**(5): p. 799-804.
25. Marczin, N., D. Royston, and M. Yacoub, *Pro: lung transplantation should be routinely performed with cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000. **14**(6): p. 739-45.
26. Bains, M.S., et al., *The clamshell incision: an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumor*. Ann Thorac Surg, 1994. **58**(1): p. 30-2; discussion 33.
27. Gibbon, J.H., Jr., *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minn Med, 1954. **37**(3): p. 171-85; passim.
28. Annich, G.L., W ; MacLaren, G. ; Wilson J.M. ; Bartlett, R.H. , *ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. 2012.
29. Zimmer, H.G., *Perfusion of isolated organs and the first heart-lung machine*. Can J Cardiol, 2001. **17**(9): p. 963-9.
30. Westerberg, M., et al., *Hemodynamic effects of cardiotomy suction blood*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **131**(6): p. 1352-7.
31. Cove, M.E. and G. MacLaren, *Clinical review: mechanical circulatory support for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction*. Crit Care, 2010. **14**(5): p. 235.
32. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung*. N Engl J Med, 1972. **286**(12): p. 629-34.
33. Zapol, W.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study*. Jama, 1979. **242**(20): p. 2193-6.
34. Palanzo, D., et al., *Evolution of the extracorporeal life support circuitry*. Artif Organs, 2010. **34**(11): p. 869-73.
35. Schulze, C.J., et al., *Phosphorylcholine-coated circuits improve preservation of platelet count and reduce expression of proinflammatory cytokines in CABG: a prospective randomized trial*. J Card Surg, 2009. **24**(4): p. 363-8.

36. Peek, G.J., et al., *Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1351-63.
37. Hsu, H.H., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in pulmonary crisis and primary graft dysfunction*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(2): p. 233-7.
38. Thiagarajan, R.R., et al., *Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016*. Asaio j, 2017. **63**(1): p. 60-67.
39. Chiumello, D., et al., *Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review*. Crit Care, 2015. **19**: p. 19.
40. Castleberry, A.W., M.G. Hartwig, and B.A. Whitson, *Extracorporeal membrane oxygenation post lung transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2013. **18**(5): p. 524-30.
41. Fischer, S., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(5): p. 472-7.
42. Tudorache, I., et al., *Lung transplantation for severe pulmonary hypertension--awake extracorporeal membrane oxygenation for postoperative left ventricular remodelling*. Transplantation, 2015. **99**(2): p. 451-8.
43. McRae, K., *Con: lung transplantation should not be routinely performed with cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000. **14**(6): p. 746-50.
44. Szeto, W.Y., et al., *Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **124**(2): p. 241-9.
45. Aeba, R., et al., *Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(3): p. 715-22.
46. Aigner, C., et al., *Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(3): p. 468-73; discussion 473-4.
47. Machuca, T.N., et al., *Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(4): p. 1152-7.
48. McFadden, P.M. and C.L. Greene, *The evolution of intraoperative support in lung transplantation: Cardiopulmonary bypass to extracorporeal membrane oxygenation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **149**(4): p. 1158-60.
49. Cochrane Review Group on HIV/AIDS. *Sample data abstraction form: All studies (RCTs and non-ROCs)*. . [cited 2015 18 Nov 2015]; Available from: <http://hiv.cochrane.org/more-resources-authors>.
50. Cochrane Method Bias Group and Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group. *A Cochrane risk of bias assessment tool: for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI)*. . [cited 2015 18 Nov 2015]; Available from: <http://bmg.cochrane.org/cochrane-risk-bias-assessment-tool-non-randomized-studies-interventions-acrobat-nrsi>.

51. Kelley, G.A. and K.S. Kelley, *Statistical models for meta-analysis: A brief tutorial*. World Journal of Methodology, 2012. **2**(4): p. 27-32.
52. Akarsu Ayazoglu, T., et al., *Management of Anesthesia during Lung Transplantations in a Single Turkish Center*. Arch Iran Med, 2016. **19**(4): p. 262-8.
53. lus, F., et al., *Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(1): p. 49-58.
54. Ko, W.J., Y.S. Chen, and Y.C. Lee, *Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations*. Artif Organs, 2001. **25**(8): p. 607-12.
55. Hoechter, D.J., et al., *The Munich Lung Transplant Group: Intraoperative Extracorporeal Circulation in Lung Transplantation*. Thorac Cardiovasc Surg, 2015.
56. Bermudez, C.A., et al., *Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 2014. **98**(6): p. 1936-42; discussion 1942-3.
57. Biscotti, M., et al., *Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(5): p. 2410-5.
58. Bittner, H.B., et al., *Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(3): p. 462-7; discussion 467.
59. Hoechter, D.J., et al., *Extracorporeal circulation during lung transplantation procedures: a meta-analysis*. Asaio j, 2017.
60. Hinske, L.C., et al., *Predicting the Necessity for Extracorporeal Circulation During Lung Transplantation: A Feasibility Study*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017.
61. Asimakopoulos, G., et al., *Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(3): p. 1107-15.
62. Weber, D., et al., *Association of intraoperative transfusion of blood products with mortality in lung transplant recipients*. Perioper Med (Lond), 2013. **2**(1): p. 20.
63. Barr, M.L., et al., *Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(10): p. 1468-82.
64. Zalunardo, M.P., et al., *Impact of preoperative right-ventricular function and platelet transfusion on outcome after lung transplantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(4): p. 538-42.
65. Seiler, A., et al., *Post-transplant outcome-clusters of psychological distress and health-related quality of life in lung transplant recipients*. Swiss Med Wkly, 2015. **145**: p. w14236.
66. Abelha, F.J., et al., *[Mortality and length of stay in a surgical intensive care unit.]*. Rev Bras Anesthesiol, 2006. **56**(1): p. 34-45.
67. García-Carreño, J., et al., *Vein thrombosis after ECMO decannulation, a frequent and sometimes missed complication*. International Journal of Cardiology. **223**: p. 538-539.

68. Lingaraju, R., et al., *Effects of lung allocation score on waiting list rankings and transplant procedures*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(9): p. 1167-70.
69. Egan, T.M. and L.B. Edwards, *Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(4): p. 433-9.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	S.15	erstellt auf Grundlage von [4]
Abbildung 2	S.15	aus [4]
Abbildung 3	S.17	aus [26]
Abbildung 4	S.19	erstellt auf Grundlage von [31]
Abbildung 5	S.21	erstellt in Anlehnung an [37]
Abbildung 6	S.21	aus [38]
Abbildung 7	S. 51	aus [59]
Abbildung 8	S. 53	aus [59]
Abbildung 9	S. 54	aus [59]
Abbildung 10	S. 57-59	aus [59]
Tabelle 1	S. 35	gemäß [55]
Tabelle 2	S. 37	gemäß [55]
Tabelle 3	S. 39	gemäß [55]
Tabelle 4	S. 41	gemäß [55]
Tabelle 5	S. 45	gemäß [59]
Tabelle 6	S.45	gemäß [59]
Tabelle 7	S.45	gemäß [59]
Tabelle 8	S.46	gemäß [59]
Tabelle 9	S.47-49	gemäß [59]
Tabelle 10	S.56	gemäß [59]

11. Danksagung

Herrn Oberarzt Prof. Dr. med. René Schramm und Frau Oberärztin PD Dr. med. Vera von Dossow danke ich für die Betreuung und die freundschaftlich-kollegiale Zusammenarbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die über die vergangenen 30 Jahre hinweg meinen Weg begleitet und bereitet haben.